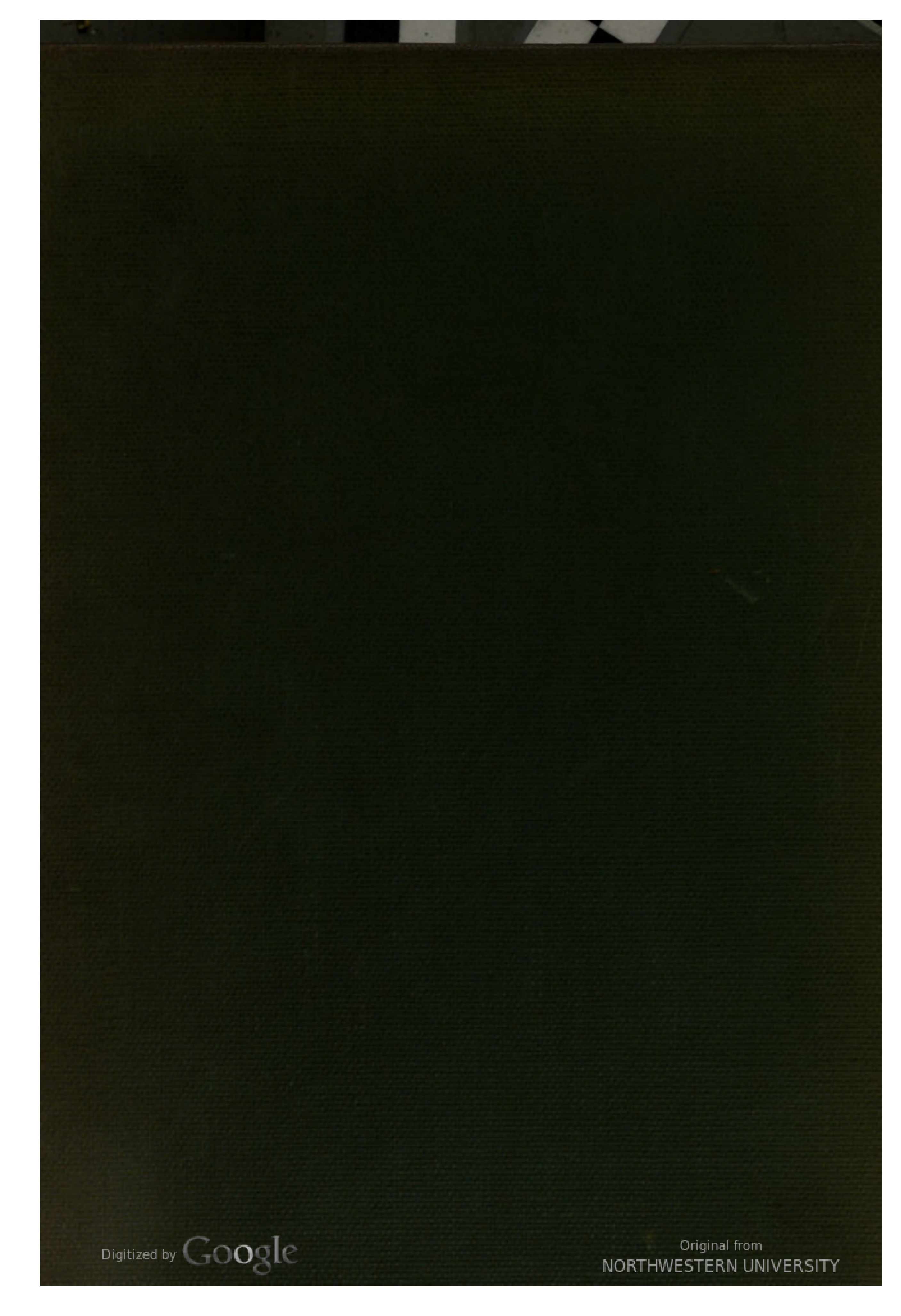
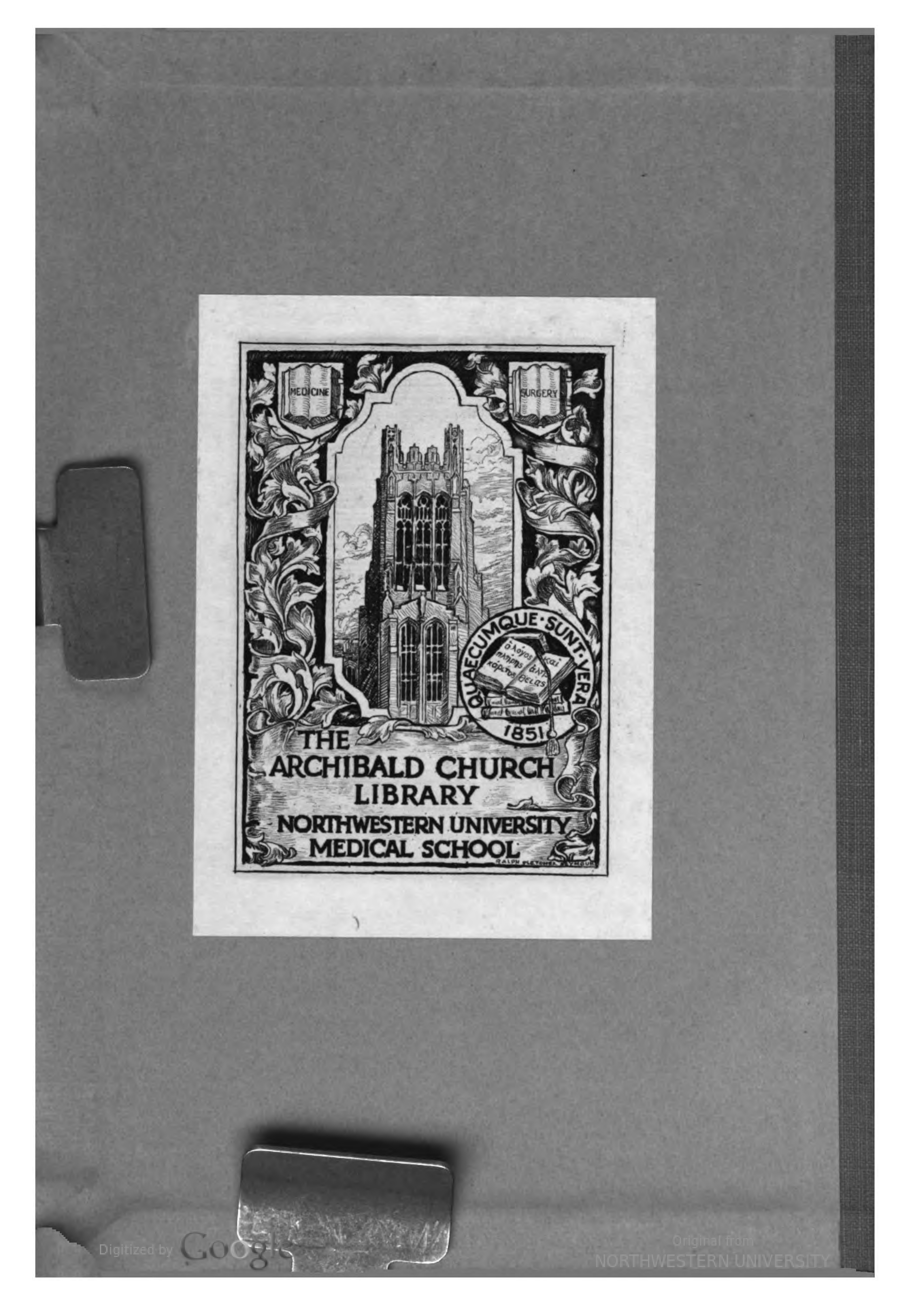
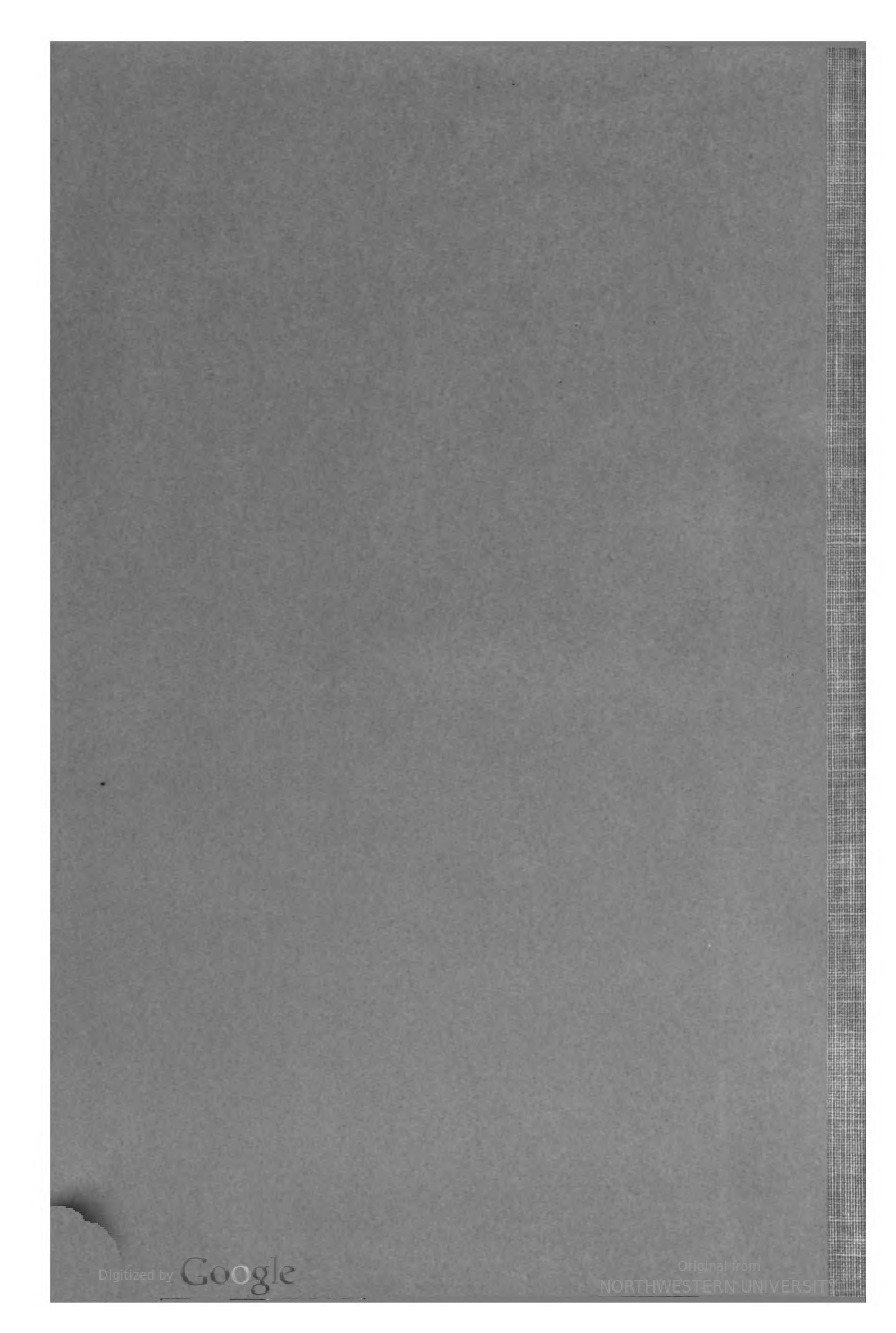



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL



ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

142. BAND

MIT 47 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

1. Heft. (Ausgegeben am 28. Januar 1923.)

2. Heft. (Ausgegeben am 15. Februar 1923.)



Seite

3. Heft. (Ausgegeben am 2. März 1923.)



(Aus der Dermatologischen Abteilung des Städt. Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin [Dirigierender Arzt: Prof. Dr. *Buschke*].)

Syringomyelie auf syphilitischer Grundlage.

Von

Dr. Ernst Sklarz,
Oberarzt der Abteilung.

(Eingegangen am 14. Juni 1922.)

Verhältnismäßig spärlich findet man in der Literatur Angaben über syringomyeloische Erscheinungen, die durch Lues hervorgerufen sein könnten. Es ist zweifellos, daß die Fälle, die mit Recht in dieses Gebiet fallen, außerordentlich selten sind, und selbst von den publizierten zweifelt *Nonne* in seinem Werke „Syphilis und Nervensystem" die Zugehörigkeit eines Teiles der von ihm zitierten Fälle zu diesem Kapitel an, wie er auch seinen eigenen zwei Fällen einen *entscheidenden* Wert nicht beimißt.

Er erwähnt u. a. einen Fall (*Schwarz*), der eine syphilitische Myelomeningitis mit Höhlenbildung darbot. Im unteren Cervicalmark und mittleren und unteren Dorsalmark fanden sich in beiden Vorderhörnern Höhlen, deren Wände keine Zeichen von Gliose, aber einen homogenen, breiten Belag zeigten, der von *Schwarz* als degenerativer, in der Glia einsetzender Prozeß gedeutet wurde, für welchen der letzte Grund in einer hochgradigen Veränderung der Arterien zu suchen sei. Der Kranke hatte bei Lebzeiten keine direkt für Syringomyelie sprechenden Erscheinungen gezeigt, sondern nur das Bild einer schweren Spinalmeningitis geboten.

Über einen zweiten Fall zentraler Gliose mit Höhlenbildung bei Lues und vermutlich ihr zuzuschreiben berichtet *Nebelthau*. *Nonne* zitiert schließlich noch neben anderen Autoren *Oppenheim*, *Dekeyser* und *Petrén*, dessen Fall klinisch die Zeichen einer Syringomyelie, verknüpft mit pachymeningitischen Lymphomen darbot, und der betonte, daß das Vorhandensein von spinalmeningitischen Erscheinungen bei gleichzeitig bestehenden syringomyeloischen Symptomen bei Lues für die syphilitische Natur auch der syringomyeloischen Zeichen spreche.

Von den beiden eigenen Fällen *Nonnes* betrifft der eine einen 43jährigen Mann, der sich 20 Jahre vorher mit Lues infiziert hatte und an einer Cystopyelitis zugrunde ging, nachdem er im Leben klinisch das Bild einer nicht typischen amyotrophischen Lateralsklerose geboten hatte. Die atypischen Symptome wurden durch den Sektionsbefund verständlich: es fand sich eine Höhlenbildung vom mittleren Halsmark bis zum oberen Lendenmark. Die histologische Untersuchung deckte chronisch-degenerative Veränderungen und Gliavermehrung auf. Einzelne Partien der vorderen und hinteren grauen Substanz waren erhalten geblieben. Spezifisch syphilitische Veränderungen waren nicht nachzuweisen.



Den Gegenstand des zweiten Falles *Nonnes* bildete ein Neger mit einer 5 Jahre alten Lues mit positiver *Wassermann*scher Reaktion im Blut, dessen Krankheitsbild für Syringomyelie typische Symptome, dazu Myosis und Lichtträgheit der Pupillen aufwies; im Liquor fanden sich Lymphocytose, positive Phase I und positive WaR. Der Pat. ist später entlassen worden und hat sich weiterer Beobachtung entzogen.

Einen Beitrag zur Frage der Syphilis des Rückenmarkes unter dem Bilde einer Syringomyelie lieferte ferner *Blumenthal*. Bereits 2 Monate nach der Infektion machten sich bei seinem Patienten Erscheinungen geltend, die klinisch auf einen isolierten, kleinen Herd im 7. Cervicalsegment in der Nähe des Zentralkanals hinwiesen.

Durch *Blumenthals* Veröffentlichung angeregt, publizierten schließlich *Mendel* und *Eicke* den Fall eines 40jährigen Mannes, der $^1/_4$ Jahr nach der Infektion und nachdem sich nervöse Erscheinungen bereits 4 Wochen nach der Ansteckung gezeigt hatten, eine Sensibilitätsstörung im linken Bein nach dem Typus der syringomyeloischen dissoziierten Empfindungslähmung und eine typische dissoziierte Potenzstörung (erhaltene Erektionsmöglichkeit bei aufgehobener Ejaculation und fehlendem Orgasmus) zeigte. Die Autoren neigen dazu, ihren Fall, der sich unter Salvarsanbehandlung besserte, als entzündlichen, syphilitischen Herd bei möglicherweise bestehender luetischer Endophlebitis analog den Befunden *Versés* oder als durch Salvarsan provoziertes Neurorezidiv im Rückenmark zu deuten.

Diesen Fällen nun bin ich in der Lage, einen neuen anzureihen, der deswegen ein erhöhtes Interesse beansprucht, weil er sich klinisch als *Morvan*sche Krankheit, also als Syringomyelie mit trophischen Erscheinungen, präsentierte, und *vor allem deshalb, weil bei ihm Spirochäten im Rückenmark nachgewiesen werden konnten.*

Nonne, der das Thema „Syringomyelie und Syphilis" überhaupt als noch nicht spruchreif bezeichnet, erklärt bei der kritischen Würdigung der von ihm zitierten Fälle, daß in Zukunft die Wassermannsche Reaktion im Liquor und der Nachweis der Spirochaeta pallida eine wesentliche Rolle zu spielen habe. Persönlich erscheint uns die Auffindung der Pallida von erheblich größerer Bedeutung, da ja einerseits bei klinischer Rückenmarkslues auch vielleicht von syringomyeloischem Typus die WaR. im Liquor negativ sein kann[1]), andererseits ihr positiver Ausfall nichts über die Natur des gerade vorliegenden Krankheitsbildes (z. B. eben Syringomyelie oder Tumor) zu sagen braucht. Als Hinweis freilich mag ein positiver Liquorbefund in manchen Fällen vielleicht von Wert sein.

Die Krankengeschichte des Falles ist nun folgende:

Anamnese: Familienanamnese o. B.

Selber will die 28jährige Arbeiterin Fr. G. früher nie ernstlich krank gewesen sein. Im Sommer 1921 habe sich starker, gelblicher Ausfluß eingestellt, gleichzeitig hätten die Menses ausgesetzt. *Drei Wochen vor der Aufnahme*, die am 9. I. 1922 auf die Chirurgische Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses erfolgte,

[1]) Vgl. *Nonne* selber: Referat über Lues und Liquor auf dem 12. Deutschen Dermatologen-Kongreß, Hamburg 1921. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **138**. 1922.



hätten sich starke Schmerzen in allen Fingern der rechten Hand bemerkbar zu machen begonnen, der Nagel des Mittelfingers sei von einem Arzte entfernt worden. *Die Schmerzen strahlten in den ganzen rechten Arm aus*, besonders seien Bewegungen im Schultergelenk schmerzhaft.

Befund. Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustande. Muskulatur und Fettpolster gut entwickelt.

Herz: Grenzen nach links um 2 Querfinger verbreitert. Über allen Ostien, besonders über der Aorta, schabende Geräusche. 1. Mitralton unrein, 2. Aortenton ebenso stark wie 2. Pulmonalton. Herzaktion regelmäßig. Deutlicher Kapillarpuls.

Abdomen: Bauchdecken sehr fettreich, weich. *Leber* überragt den rechten Rippenbogen um zwei Querfinger, ist ziemlich hart, nicht druckempfindlich. Die *Milz* ist nicht palpabel. Der *Uterus* ist vergrößert, entsprechend einer *Gravidität im 5. Monat* tastbar. In der rechten und linken Unterbauchgegend Druckschmerzhaftigkeit.

Leistendrüsen beiderseits, besonders aber linksseitig, vergrößert.

Extremitäten: *Die rechte Hand ist ödematös geschwollen.* An den 3 letzten Fingern bestehen große *Hautblasen.* Der Nagel des 3. Fingers ist entfernt, *die Nägel des anderen Fingers sind schwarzblau unterlaufen.* Die Finger sind insgesamt stark druckempfindlich. Mittelhand und Handgelenk sind frei. Die Schmerzen strahlen bis in den Ellenbogen aus, doch wird auch über Schmerzen im rechten Schultergelenk bei Bewegungen des Armes geklagt.

Der übrige Körperbefund wies keine Abweichungen von der Norm auf.

Verlauf. 11. I. 1922. *Blutuntersuchung*: *WaR.* ++++. Es besteht seit heute ein Ikterus. Urin enthält keinen Gallenfarbstoff. Subjektives Befinden und objektiver Befund unverändert.

14. I. 1922. *Röntgendurchleuchtung*: Großes, aortenkonfiguriertes Herz. Dilatation des linken Ventrikels. Befund spricht für Aortenaffektion (Aorteninsuffizienz).

An diesem Tage bekam ich die Patientin wegen ihrer Handaffektion zu sehen. Ich fand die rechte Hand leicht ödematös geschwollen, der Nagel des Mittelfingers fehlte, die Wundfläche war mit schmierigen Granulationen bedeckt. Die Nägel des 2., 4. und 5. Fingers waren schwarzblau unterlaufen. *Über den Endgliedern dieser Finger war die Haut fingerhutförmig, blasig abgehoben. Der Inhalt der Blasen war serös. Auf den Streckseiten der Grundphalangen ließ sich eine Herabsetzung der Schmerz- und Temperaturempfindung bei normaler Berührungsempfindlichkeit feststellen.* Dieser Befund — dissoziierte Empfindungslähmung im Verein mit der merkwürdigen Lokalisation der serösen Blasen — führte zur Stellung der Diagnose einer *Syringomyelie mit trophischen Erscheinungen, möglicherweise syphilitischen Ursprungs.*

Am nächsten Tage (15. I. 1922) klagte die Patientin über Schmerzen in allen Gelenken, besonders im rechten Fußgelenk. Temperatur 40°.

Urinuntersuchung: Eiweiß +, Zucker θ.

Sediment: Zahlreiche Leukocyten, vereinzelte Epithelzylinder.

Am rechten Unterarm, 4 Querfinger oberhalb des Handgelenks sind auf der Außenseite des Unterarms 2 kirsch- bis pflaumengroße, neue Blasen von der Art, wie sie an den Fingern bestehen, aufgetreten.



16. I. 1922. Temperatur dauernd hoch. Verlegung auf die innere Abteilung.

17. I. 1922. Plötzliche Verschlechterung. Patientin apathisch, fast reaktionslos. *Schlaffe Lähmung der ganzen linken Seite.* Patellarreflexe erloschen. Kein Babinski. Periostreflexe fehlen. *Facialisparese* links. *Pupillen* gleich rund, reagieren nicht. Linke *Lidspalte* enger als die rechte. *Déviation conjugée beider Bulbi nach rechts. Zunge* weicht nach links ab.

Atemnot, Trachealrasseln, Druckpuls. Aderlaß.

3 Stunden später *Exitus letalis.*

Die *Sektion* (Prosektor des Patholog. Instituts des R. V. K., Herr Dr. *Christeller*, dem ich auch an dieser Stelle für sein freundliches Entgegenkommen bestens danke) ergab außer unwesentlichen Nebenbefunden eine rekurrierende Endokarditis der Aortenklappen, parenchymatöse Degeneration des Myokards, offenes Foramen ovale, anämischen Infarkt in der akut septisch hyperplastischen Milz, akute Glomerulonephritis mit parenchymatöser Degeneration, ausgedehnte Hämorrhagieen der Magenschleimhaut, graviden Uterus mit Foetus im 5. Monat, geringe Adhäsionen um die rechten Adnexe, *gänseeigroßen Zertrümmerungsherd im Bereiche der rechten Stammganglien des Gehirns; längsgestellte zentrale Erweichung des Halsmarks von syringomyeloischem Typus.*

Die histologische Untersuchung von Schnitten des gehärteten Halsmarks ließ schon makroskopisch einen großen zentralen Erweichungsherd an der Stelle des früheren, jetzt beiseite gedrängten oder in der Höhle aufgegangenen Zentralkanals erkennen. Mikroskopisch zeigten sich besonders an dessen hinterer Fläche chronisch-degenerative Veränderungen. Hin und wieder fanden sich wohl einige lichte Leukocytenansammlungen, doch nirgends stärkere entzündliche Erscheinungen, insbesondere ergaben sich weder in der Rückenmarkssubstanz, noch vor allem in den Gefäßen bei Hämatoxylin-, Eosin- und Markscheidenfärbung für Syphilis pathognomonische Befunde. Färbungen auf Bakterien hatten ein negatives Ergebnis.

Dagegen ließen sich in Levaditischnitten (Originalmethode) einwandfreie Spirochäten vom Pallidatyp an niederschlagsfreien Stellen nachweisen. Sie fanden sich im Gebiete des Erweichungsherdes um den Zentralkanal und in Gewebsbrocken, die in diesen hineingesprengt waren.

Es handelte sich also bei der Patientin um eine 28jährige syphilitische Frau, die an einer Syringomyelie mit trophischen Erscheinungen vom Typ der *Morvan*schen Krankheit litt und plötzlich durch eine auf eine gleichzeitig bestehende, rekurrierende Endokarditis der Aortenklappen zurückzuführende Apoplexie bei vorhandenen septischen Erscheinungen (Fieber, Ikterus, aus — erst bei der Sektion entnommenem — Milzmaterial wurde Streptococcus haemolyticus gezüchtet) zugrunde ging.

Das Besondere des Falles liegt, wie bereits erwähnt, darin, daß hier als ätiologischer Faktor für die Syringomyelie offenbar die Lues anzuschuldigen sein dürfte, nachdem sich in dem den betroffenen Haut-



stellen entsprechenden Rückenmarksabschnitt Spirochaetae pallidae haben nachweisen lassen. Wir haben schon oben auseinandergesetzt, weswegen uns deren Auffindung von besonderem Werte für die Einreihung derartiger Krankheitsbilder unter die durch Syphilis bedingten von besonderem Werte erscheint. Wenn wir auch am Rückenmark selber und an seinen Gefäßen für Lues charakteristische Veränderungen, wie auch *Nonne* in seinem eigenen ersten Fall, nicht fanden, so halten wir uns doch (in Übereinstimmung mit dem Prosektor, Herrn Dr. *Christeller*) für berechtigt, die Diagnose „auf luetischer Grundlage beruhende Syringomyelie des Halsmarks mit trophischen Erscheinungen an der rechten Hand" deswegen zu stellen, weil eben einerseits Spirochäten hatten nachgewiesen werden können, und weil andererseits Bakterien nicht aufzufinden gewesen waren, die den Prozeß näherliegend, entsprechend auch dem apoplektischen Herd im Gehirn als auf bakteriell-embolischer Basis beruhend hätten deuten lassen können. Damit ließe sich auch kaum die Tatsache in Einklang bringen, daß die trophischen Erscheinungen an der rechten Hand bereits vier Wochen vor der Apoplexie zu einer Zeit aufgetreten waren, als sich noch längst keine septischen Symptome geltend gemacht hatten. Der bezüglich Syphilis negative histologische Befund an der Substanz und den Gefäßen des Rückenmarks braucht auch deswegen nicht gegen die luetische Natur der Affektion zu sprechen, weil ja die den Prozeß auslösende spezifische pathologische Veränderung an einer Stelle gelegen sein kann, die durch die untersuchten Schnitte nicht getroffen worden ist. Wenn man einwendet, das sei auch bezüglich der bakteriell-embolischen Ätiologie zu bedenken, so wäre demgegenüber wieder an den positiven Spirochätenbefund und an die übrigen oben erwähnten Punkte zu erinnern.

So dürfte denn wohl an der Diagnose durch Syphilis bedingter Veränderungen, wie man sie beim Krankheitsbild der Syringomyelie zu finden pflegt, nicht zu zweifeln und damit ein kleiner, ergänzender Beitrag zum Thema „Syringomyelie und Lues" geliefert sein.

Literatur.

Blumenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 33. — *Nonne*, Syphilis und Nervensystem. Berlin 1921. — *Mendel* und *Eicke*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 41.

(Aus der Abteilung für Geschlechts- und Hautkrankheiten in der Heilanstalt Klosterneuburg-Wien [Vorst.: Prof. Dr. *V. Mucha*].)

Über Liquorveränderung bei Lues.

Von

Dr. Viktor Mucha und Dr. Viktor Satke.

(Eingegangen am 22. Juni 1922.)

Trotz der großen Zahl neurologischer und syphilidologischer Arbeiten über die Liquorveränderungen bei Syphilis bleiben immer noch zahlreiche Fragen unbeantwortet oder es zeigt sich, daß insbesondere die perzentuellen Feststellungen der einzelnen Autoren sehr weit auseinander gehen, oder daß vielfach auch heute noch das bereits vorhandene Material nicht ausreichend ist.

Es ergibt sich also wohl auch weiterhin die Notwendigkeit, diesbezügliches Material zusammenzutragen und zu sichten und insbesondere *Dauerbeobachtungen* kritisch zu verwerten. Dies ist der Grund, warum wir unsere auf 3 Jahre sich erstreckenden Untersuchungsergebnisse zusammenstellen. Wir haben uns dabei in erster Linie darauf beschränkt, Tatsachen festzustellen und von theoretischen und hypothetischen Erwägungen nach Tunlichkeit Abstand genommen. Im Interesse der gebotenen Kürze wurde auf die vorhandene Literatur nur schlagwortweise hingewiesen.

Das uns zur Verfügung stehende Material betrifft ausschließlich Frauen, vorwiegend jüngerer Jahre, und demgemäß vorwiegend die Frühstadien der Lues. Da es sich hauptsächlich um Patientinnen handelt, die der geheimen Prostitution nachgehen und zwangsweise ins Spital kommen, ist die Zahl der öfter und länger beobachteten Fälle verhältnismäßig groß. Die Patientinnen werden systematisch, klinisch und serologisch durchuntersucht und nach einwandfreier Feststellung einer luetischen Infektion nach Tunlichkeit einer chronisch-intermittierenden Behandlung zugeführt. Jeder Fall wird grundsätzlich zu Beginn und am Ende der antiluetischen Kur lumbalpunktiert. Bei positivem Liquorbefund wird mindestens *eine* Zwischenpunktion während der Therapie eingeschaltet.

Die Lumbalpunktion pflegen wir immer in sitzender Stellung der Patientin bei maximal gekrümmtem Rücken in einem möglichst tiefen Intervertebralraum vorzunehmen, um im Falle von Blutbeimengung zum Liquor sogleich um ein bis zwei Wirbelsegmente höher den Eingriff wiederholen zu können. Irgendwelche schwerere Komplikationen und Folgeerscheinungen der Punktion konnten wir niemals beobachten. Die nicht selten auftretenden, meist mäßigen Symptome von Meningismus ließen sich fast ausnahmslos durch 24—48stündige strenge Bettruhe vermeiden oder beheben. Der abfließende Liquor wird in 2—3 kleinen Röhrchen



aufgenommen und schließlich werden drei abfließende Tropfen dem Pandyreagens zugefügt und der Ausfall der Reaktion sofort vermerkt. Eine Portion wird für die Vornahme der WaR. verwendet, die zweite für die Zellzählung (*Fuchs-Rosenthal*sche Kammer), der Rest für *Nonne-Appelt*. Von den Kolloidreaktionen wurde in einzelnen Fällen die *Lange*sche Goldsolprobe ausgeführt. Aus äußeren Gründen waren wir nicht in der Lage dieses Verfahren regelmäßig in Anwendung zu bringen. Von der Bestimmung des Liquordruckes sahen wir im Gegensatz zu *Ravaut*, *Nonne*, *Dreyfuss*, *Gennerich*, *Fleischmann* deshalb ab, weil wir glauben, daß die durch dieses Verfahren gewonnenen Resultate wohl kaum Anspruch auf Genauigkeit erheben können. Jeder, der zahlreiche Punktionen auszuführen Gelegenheit hat, kann sich selbst überzeugen, wie sehr man die Schnelligkeit des Abfließens des Liquors durch Vorschieben, Zurückziehen bzw. Drehen der Nadel beeinflussen kann. Alle diese Momente weisen darauf hin, daß der gemessene Liquordruck in erster Linie von der Lage des Nadellumens im Lumbalsack abhängig ist, eine Fehlerquelle, die trotz größter Übung nicht ausschaltbar ist, um so mehr, da ja durch mehrfaches Verschieben der Nadel leicht Blutbeimengung zum Liquor auftreten kann.

Was die Verwertung der gewonnenen Resultate anbelangt, so erscheint es mit Rücksicht auf die noch keineswegs einheitliche Abgrenzung von normalen und pathologischen Befunden notwendig, genau den im folgenden eingenommenen Standpunkt festzulegen. Was die einzelnen Reaktionen anbelangt, so wird von allen Autoren übereinstimmend darauf hingewiesen, daß insbesondere der Ausfall der Pandyschen Reaktion recht schwankende Resultate ergibt, die in hohem Maße durch das verwendete Reagens selbst bedingt sind. Demgemäß waren wir bei der Verwertung des Ausfalles dieser Reaktion sehr vorsichtig und haben der durch sie angezeigten Eiweißvermehrung nur dann eine Bedeutung beigelegt, wenn auch mindestens eine der anderen vorgenommenen Untersuchungen einen positiven Ausfall ergab. Die Zellzählung wurde grundsätzlich nur an blutfreien Liquores vorgenommen, wobei erst Werte über 10 Zellen als pathologisch angesehen wurden. Die WaR. ist in allen Fällen von der Wa-Station der Klinik *Finger* durchgeführt und stets quantitativ ausgewertet worden.

Für die Wertung der gewonnenen Resultate haben wir folgende Einteilung getroffen: Von einem „*komplett-positiven*“ Liquorbefund sprechen wir dann, wenn die WaR. im Liquor einen komplett positiven oder mittelstark positiven Ausfall ergeben hat oder wenn bei schwach positiver oder spurweiser WaR. alle anderen 3 Reaktionen pathologische Werte ergaben. Als „*inkomplett positiv*“ bezeichnen wir Liquores, in denen zumindest die WaR. schwach positiv war oder in denen beide Eiweißproben positiven Ausfall zeigten, bzw. bei denen Zellvermehrung über 10 nachgewiesen werden konnte.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf 1200 Fälle mit 3040 Punktionen. Von diesen Fällen kamen 606, also mehr als 50%, zur Wiederbeobachtung. Unter den 1200 Fällen befanden sich 25 Fälle, die der



Punktion wegen Luesverdachtes unterzogen wurden, der nicht erhärtet werden konnte. Unter unseren Fällen konnten bei 229 (19,5%) Kranken von der Norm abweichende Liquorbefunde festgestellt werden, davon waren 126 (10,7%) komplett positiv und 103 (8,8%) inkomplett.

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über den Zeitpunkt des *Auftretens* bzw. der *Feststellung* der Liquorveränderungen.

Tabelle I.

	Zahl der Fälle	Liquorveränderungen		Gesamtzahl der Liquorveränderungen
		komplett	inkomplett	
Vor Auftreten sekundärer Erscheinungen 3.—7. Woche	133	0	5 (3,8%)	5 (3,8%)
bis zu 1/2 Jahr	345	2 (0,6%)	26 (7,5%)	28 (8,1%)
bis zu 1 Jahr	245	50 (20,4%)	31 (12,6%)	81 (33,0%)
bis zu 2 Jahren	116	21 (18,1%)	9 (7,7%)	30 (25,8%)
bis zu 3 Jahren	57	7 (12,3%)	6 (10,5%)	13 (22,8%)
über 3 Jahre	87	8 (9,2%)	7 (8,0%)	15 (17,2%)
Alter unbestimmbar	183	37 (20,2%)	16 (8,8%)	53 (29,0%)

Wir sehen, daß schon vor Auftreten der sekundären Erscheinungen vereinzelte, wenn auch nur inkomplette Liquorveränderungen nachgewiesen werden können[1]). Mit dem Auftreten sekundärer Erscheinungen, also mit der Zunahme der Gesamtdurchseuchung des Organismus, steigt die Zahl der Liquorveränderungen allmählich an und erreicht im 2. Halbjahre nach der Infektion die höchsten Werte, wobei wir auch feststellen können, daß die Schwere der Liquorveränderungen allmählich zunimmt und gleichfalls zu diesem Zeitpunkt den höchsten Wert erreicht. Vom 2. Jahr der Erkrankung an sehen wir ein allmähliches Abnehmen der Liquorveränderungen, wobei gleichzeitig zu bemerken ist, daß verhältnismäßig die kompletten, also schwereren Liquorveränderungen zu überwiegen scheinen. Auffallend zahlreiche Liquorveränderungen, die fast an die des 2. Halbjahres heranreichen, konnten wir in jenen Fällen feststellen, in denen das Alter der Erkrankung nicht näher bestimmt werden konnte. Diese setzen sich aus allen Fällen mit manifesten klinischen Erscheinungen von unbestimmbarem Alter und aus solchen zusammen, bei denen ohne Symptome der Krankheit die Diagnose Lues nur auf Grund wiederholten komplett positiven Ausfalls der WaR. gestellt wurde (*lat. ser.*). Es kann immerhin möglich sein, daß sich gerade unter der 2. Gruppe dieser Fälle solche finden, deren Krankheitsdauer in das 2. Halbjahr fallen mag.

[1]) *Gennerich, Dreyfuss, Ravaut, Fleischmann, Frühwald, Gamper* und *Skutetzky, Rost, Gutmann, Marcus, Kohrs, Königstein* und *Goldberger, Schönfeld, Kyrle, Brandt* und *Mras, Arzt* und *Fuhs.*



Was die Feststellung der Liquorveränderungen vom 2. Jahr an anbelangt, so muß wohl schon hier darauf hingewiesen werden, daß die in der Tabelle angeführten Zahlen bis zu einem gewissen Grade zu einem Trugschluß führen könnten, da wir nur in 17 Fällen (30%) sagen können, daß die Liquorveränderungen tatsächlich erst zu dem aus der Tabelle ersichtlichen Zeitpunkte aufgetreten sind, während wir ja in 41 Fällen (70%), also in der Mehrzahl der Fälle, nur die zu dem betreffenden Zeitpunkt vorhandenen Liquorveränderungen feststellen konnten. Es ist also die Möglichkeit gegeben, daß die Liquorveränderungen sich zu einem wesentlichen früheren Zeitpunkt entwickelt haben, aber eben erst später festgestellt wurden. Für diese Annahme spricht auch der Umstand, daß sich ein großer Teil, und zwar 16 Fälle (50%), der später aufgedeckten Liquorveränderungen als ungemein resistent erwies, was bei frisch aufgetretenen Liquorveränderungen nicht in gleichem Maße der Fall war (13%), worauf anläßlich der Besprechung von Therapie und Liquor näher eingegangen werden soll. Auf Grund obiger Feststellung ergibt sich, soweit unser Material in Betracht kommt, daß die weitaus größte Zahl der Liquorveränderungen im 1. Jahr höchstens noch im 2. Jahr nach der Infektion auftritt und daß das Entstehen von Liquorveränderungen über diesen Zeitpunkt hinaus wohl als selteneres Ereignis bezeichnet werden kann, obwohl wir in unserem Material über keinen Fall verfügen, bei dem es sich um eine im Liquor regelmäßig kontrollierte, durch die ganze Zeit nicht behandelte Lues gehandelt hätte. Die Tatsache, daß in den ersten 2 Halbjahren nach der luetischen Infektion bei unbehandelten Fällen eine weitaus größere Zahl von Liquorveränderungen festgestellt werden kann als bei unbehandelten Fällen des 2. und der späteren Jahre, scheint uns wohl auch dafür zu sprechen, daß ein Teil der im Anfangsstadium der Lues auftretenden Liquorveränderungen nur passagerer Natur ist und spontane Rückbildungsfähigkeit besitzt. *(Plaut, Nonne, Kafka, Gennerich, Kyrle.)*

Klinische Erscheinungen und Liquor.

Was den Zusammenhang *klinischer Erscheinungen* mit Liquorveränderungen anbelangt, so zeigt sich, daß die größere Zahl der Liquorveränderungen latente Fälle betrifft. (25,2%), während nur 18,2% Liquorveränderungen bei Fällen mit Erscheinungen festgestellt werden konnten. Zerlegen wir das Material nach den einzelnen Gruppen, so zeigt sich zunächst, daß Abortiv- und Präventivfälle den geringsten Prozentsatz Liquorveränderungen aufweisen, daß ihre Prozentzahl, wenn wir vom Alter der Erkrankung absehen, bei Fällen mit lokalen bzw. allgemeinen Erscheinungen ungefähr gleich ist und daß jene Fälle, bei denen ein Leukoderm oder eine Alopecie festgestellt werden konnte,



Tabelle II.

	Zahl der Fälle	Liquorveränderungen komplette	Liquorveränderungen inkomplette	Gesamte Liquores pos.
Sklerosen mit neg. WaR. Abortivfälle	57	0	0	0
Sklerosen mit posit. WaR. Präventivfälle	91	1 (1,1%)	6 (6,6%)	7 (7,7%)
Fälle mit allgemeinen Erscheinungen	216	13 (6,0%)	26 (12,0%)	39 (18,0%)
Fälle mit lokalen Erscheinungen	334	30 (9,0%)	31 (9,2%)	61 (18,2%)
latente Fälle	328	53 (16,2%)	27 (8,2%)	80 (24,4%)
latent serologische Fälle .	140	28 (20,0%)	10 (7,1%)	38 (27,1%)
Leukoderm u. Alopecie mit Erscheinungen	83	18 (21,7%)	12 (14,5%)	30 (36,2%)
Leukoderm u. Alopecie ohne Erscheinungen	59	14 (23,7%)	6 (10,2%)	20 (33,9%)
Leukoderm und Alopecie überhaupt	142	32 (22,5%)	18 (12,7%)	50 (35,2%)

weitaus die größte Zahl der Liquorveränderungen aufweisen, wobei wir überdies sehen können, daß jene Fälle, bei denen außer dem Leukoderm noch andere manifeste Erscheinungen von Lues bestanden, einen höheren Prozentsatz Liquorveränderungen aufweisen, als solche, bei denen das Leukoderm bloß als Residuum nach Exanthemen zurückgeblieben war[1]). Bei den latenten Fällen fällt insbesondere die große Zahl von Liquorveränderungen in der Gruppe der latent serologischen Fälle auf.

Tabelle III und *IV*.

Alter	Fälle mit lokalen Erscheinungen: Zahl der Fälle	komplett pos.	inkomplett pos.	Gesamte Liquores pos.	Fälle mit Allgemeinerscheinungen: Zahl der Fälle	komplett pos.	inkomplett pos.	Gesamte pos. Liquores
bis zu $^1/_2$ Jahr	168	1 0,6%	10 6%	11 6,6%	156	1 0,6%	15 9,6%	16 10,2%
bis zu 1 Jahr .	105	17 16,2%	13 12,3%	30 28,5%	42	11 26,2%	7 17,7%	18 43,9%
über 1 Jahr . .	49	9 18,5%	5 10,2%	14 28,7%	17	1 6%	4 23,5%	5 29,5%
unbestimmbar	12	3 25%	3 25%	6 50%	1	0	0	0

Betrachten wir die Gruppe der lokalen und allgemeinen Erscheinungen nach dem *Alter*, so sehen wir zunächst auch aus diesen Tabellen,

[1]) *Cyranka*, *Gärtner*, *Königstein* und *Goldberger*, *Frühwald*, *Schönfeld*, *Arzt* und *Fuhs*.



insbesondere bei den Fällen mit Allgemeinerscheinungen, daß die größte Zahl der Liquorveränderungen im 2. Halbjahr nach der Infektion erreicht wird. Weiter sehen wir überall ein perzentuelles Überwiegen der Liquorveränderungen bei Fällen mit Allgemeinerscheinungen.

Es zeigt sich somit auch hier wieder, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Allgemeindurchseuchung des Organismus und Liquorveränderungen zu bestehen scheint.

Liquor und Vorbehandlung.

Bevor wir auf den Zusammenhang zwischen vorhergegangener *Behandlung* und Liquorveränderungen näher eingehen, müssen wir zunächst feststellen, daß unter den ein Jahr alten oder älteren Erkrankungen die Zahl der systematisch chronisch intermittierend vorbehandelten Fälle verschwindend klein ist. Es finden sich unter 375 vorbehandelten Fällen nur 8, die im 1. Jahr 2 Kuren gemacht haben.

Tabelle V.

	Zahl der Fälle	pos. Liquor	in % ausgedrückt
unbehandelt	800	141	17,6%
unbehandelt ohne Abortiv u. Präv.-Fälle	652	134	20,6%
vorbehandelt	375	87	23,2%
mehr als 1 Jahr alte unbehandelte Fälle	173	54	31,2%
mehr als 1 Jahr alte vorbehandelte Fälle	284	64	22,5%

Unter den unbehandelten Fällen finden sich 17,6% Liquorveränderungen, während sich unter den vorbehandelten 23,2% Liquorveränderungen ergeben. Diese Zahlen würden zweifellos zu einem Trugschluß führen, da in der Zahl der unbehandelten Fälle auch jene einbezogen sind, bei denen wegen ihres Alters (Abortiv- und Präventivfälle) vorher noch keine Behandlung eingeleitet werden konnte. Nach Abzug dieser Fälle steigt die Prozentzahl auf 20,6%.

Einen besseren Einblick über die Beeinflussung der Lues durch die Vorbehandlung gewährt uns wohl die Gegenüberstellung der behandelten und unbehandelten älteren Fälle.

Wenn wir die über 1 Jahr alten Fälle inbezug auf ihre Vorbehandlung getrennt gegenüberstellen, so ergibt sich ein Überwiegen der Liquorveränderungen um etwa 9% bei den vorher unbehandelten Fällen, so daß daraus der Schluß berechtigt erscheint, daß vorhergegangene Behandlung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Liquorveränderung herabsetzt.

Die Frage, ob die Zahl der vorhergegangenen Kuren und insbesondere die Art derselben in Beziehung zur Häufigkeit des Auftretens der Liquorveränderungen steht, können wir auf Grund unserer Unter-

suchungen nicht eindeutig beantworten, doch scheint es uns, daß auf Grund unseres allerdings relativ kleinen Vergleichsmaterials mit Silbersalvarsan vorbehandelte Fälle häufiger Liquorveränderungen aufweisen als solche, die kombinierten Quecksilber-Salvarsankuren unterzogen worden waren.

Liquor und Therapie.

Tabelle VI.

	Komplette Liquorveränderungen					Inkomplette Liquorveränderungen				
	Gesamtzahl	negativ geworden	abgeschwächt	positiv geblieben	am Schlusse festgestellt	Gesamtzahl	negativ geworden	abgeschwächt	positiv geblieben	am Schlusse festgestellt
unbehandelt	70	38 54,3 %	24 34,3 %	8 11,4 %		71	58 81,7 %	3 4,2 %	2 2,8 %	8 11,3 %
vorbehandelt	56	38 67,8 %	8 14,3 %	5 8,9 %	1 1,8 %	31	28 90,3 %		1 3,2 %	2 6,4 %

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß die inkompletten Liquorveränderungen eine wesentlich bessere Beeinflußbarkeit zeigen als die kompletten, und überdies, daß in den vorbehandelten Fällen gleichfalls eine bessere Beeinflußbarkeit vorzuliegen scheint als in den unbehandelten. Dabei konnten wir auch feststellen, daß sich die Beeinflußbarkeit in erster Linie im Zellgehalte, dann in den Eiweißreaktionen geltend, macht und daß die positive Liquor WaR. meist das hartnäckigste Symptom darstellt. Es sei noch darauf hingewiesen, daß auch bei den als unbeeinflußt bezeichneten Fällen vielfach Abschwächung in der einen oder in der anderen Reaktion erzielt werden konnte, daß aber trotzdem die Klassifizierung komplett auf Grund der anfangs festgestellten Grundsätze beibehalten werden mußte. Bemerkenswert ist wohl auch die Feststellung der Tatsache, daß in einer nicht ganz geringen Zahl von Fällen die Liquorveränderungen nach beendeter Kur auftraten (10 mal inkomplett und 1 mal komplett). Wenn es sich auch in der weitaus größten Zahl der Fälle nur um inkomplette, also leichte Liquorveränderungen gehandelt hat, so ist wohl die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß die Liquorveränderungen bis zu einem gewissen Grade durch die vorhergegangene Behandlung provoziert wurden, ein Umstand, der für die *Gennerich*sche Ansicht eine Stütze abgeben könnte.

Wenn wir uns noch die Frage vorlegen, durch welche therapeutische Maßnahmen die obenerwähnten Resultate erzielt werden konnten, so sei darauf hingewiesen, daß wir auf zwei Wegen ähnliches zu erreichen imstande waren. Einmal durch forcierte Salvarsan-Quecksilberkuren, die in der Regel auch mit Milch und in der letzten Zeit mit Mirioninjektionen kombiniert wurden, das andere Mal durch systematisch in



2—3 monatlichen Intervallen im Sinne der chronisch-intermittierenden Behandlung durchgeführte, mittlere Salvarsan-Quecksilber-Milch- oder Mirion-Kuren. Zu der von *Gennerich* empfohlenen endolumbalen Behandlung konnten wir uns bisher nicht entschließen, da dieselbe nach den bisherigen Berichten doch einen recht schweren und nicht ganz ungefährlichen Eingriff darstellt, und wir durch die angeführten therapeutischen Maßnahmen in der Mehrzahl der Fälle erfolgreich wirken konnten, doch wollen wir zugeben, daß sich die Erkenntnis durchsetzen wird, daß sie für absolut resistente Fälle eventuell wird herangezogen werden müssen.

Wenden wir nun unser Augenmerk den wiederholt beobachteten Fällen mit Liquorveränderungen zu, so sei darauf hingewiesen, daß von den 229 positiven Liquorfällen (126 komplett, 103 inkomplett) 118 gelegentlich wiederholter Spitalsaufenthalte punktiert wurden, und zwar 76 komplett positive und 42 inkomplett positive. Bei der Sichtung dieser Fälle konnten wir nun feststellen, daß sich unter ihnen 32 Fälle (27,1%) befanden, bei denen dem ersten positiven Liquorbefund mindestens ein negativer Liquorbefund aus früherer Zeit vorangegangen war, somit die Liquorveränderung in eine Zeit fiel, während welcher der betreffende Liquor bereits wiederholt kontrolliert worden war. Wir fanden, daß unter diesen 32 Fällen die Liquorveränderung bei 14 Fällen im 2. Halbjahr der Erkrankung, bei 9 Fällen im 2. Jahr und 6 mal später als im 2. Jahr *festgestellt* werden konnte, während in den restlichen 3 Fällen das Alter der Erkrankung unbestimmbar war. Von diesen 32 Fällen sind 7 Fälle durch die Therapie negativ geworden und bei neuerlicher Punktion wieder negativ befunden worden, 16 Fälle sind negativ geworden und seitdem nicht wieder kontrolliert, 6 Fälle sind trotz der Therapie positiv geblieben und in 3 Fällen wurde die Liquorveränderung am Schlusse der Kur festgestellt.

Von den 118 zur Wiederbeobachtung gelangten Fällen konnten wir durch die Therapie in 36 Fällen (30,5%) den Liquor vollständig sanieren, und wir konnten auch bei neuer Liquorkontrolle in allen diesen Fällen, und zwar in 9 Fällen bis zu $^1/_2$ Jahr, in 10 Fällen bis zu 1 Jahr, in 8 Fällen bis zu 2 Jahren, in 4 Fällen bis zu 3 Jahren und in 1 Fall noch über 3 Jahre keine Liquorveränderung mehr feststellen. Von diesen Fällen waren 7 im 1. Halbjahr der Erkrankung, 12 im 2. Halbjahr, 8 im 2. Jahr, 3 über 2 Jahre und 6 mal war das Alter der Erkrankung nicht bestimmbar.

Unter den 118 Fällen befanden sich 5 Fälle (4,2%), bei denen der Liquor durch die Behandlung saniert worden war, es aber wieder zum Liquorrezitiv kam. Von diesen konnten durch die neuerliche Behandlung 3 komplette und 1 inkompletter Fall wieder saniert werden, während in 1 Fall die komplette Liquorveränderung sich als resistent erwies.



Es beweisen uns also auch die Dauerbeobachtungen, daß die größte Zahl der Liquorveränderungen in den ersten 2 Jahren aufzutreten pflegt, daß aber negative Punktionsbefunde in diesem Zeitraum keineswegs beweisend sind dafür, daß nicht doch noch später Liquorveränderungen auftreten können und weiter, daß die Sanierung des erkrankten Liquors durch die Therapie keineswegs dauernd sein muß, da Liquorrezidive vorkommen können.

Über die Abhängigkeit der *Sanierbarkeit der Liquorveränderungen* vom Alter der Erkrankung und von der anfangs geäußerten Ansicht, daß die Beeinflußbarkeit der Liquorveränderungen mit dem Alter der Erkrankung abnehme, konnten wir uns durch die Sichtung des Materials von diesem Gesichtspunkt aus überzeugen, worüber nachstehende Tabelle zahlenmäßig Aufschluß gibt.

Tabelle VII.

Alter	Zahl der Fälle	Neg. geworden	Pos. geblieben bzw. nur abgeschwächt	Am Schlusse festgestellt
Bis zu $^1/_2$ Jahr	33	78,9%	3,0%	18,0%
Bis zu 1 Jahr	81	85,2%	13,6%	1,2%
Bis zu 2 Jahren . . .	28	82,2%	14,3%	3,5%
Über 2 Jahre	31	60,1%	35,5%	6,4%
Unbestimmbar	55	49,2%	45,4%	5,4%

Bemerkenswert ist hier wohl die Beobachtung über das Auftreten der Liquorveränderungen am Ende der Kur, insbesondere unter den Fällen des 1. Halbjahres, woraus, wie schon hervorgehoben, eine Stütze für die von *Gennerich* geäußerte Ansicht über Provokation bzw. Propagierung der Infektion abgeleitet werden könnte. Zu bemerken ist noch, daß in einzelnen dieser Fälle bei einer 2—3 Monate oder noch später vorgenommenen neuerlichen Punktion eine komplette Liquorveränderung vorgefunden wurde, so daß das Auftreten selbst einer geringfügigen Liquorveränderung am Ende der Kur als prämonitorisches Symptom in dem betreffenden Falle gewertet werden könnte (*Königstein* und *Goldberger*, *Kyrle*).

Nicht weniger bemerkenswert sind die Zahlen bei unbestimmbarer Krankheitsdauer um so mehr, da sich unter den Fällen dieser Gruppe vorwiegend (38 Fälle) sogenannte lat. serol. Fälle finden, also solche, bei denen die Annahme wohl berechtigt erscheint, daß die Infektion bei denselben mit relativ geringen Symptomen auf der Haut verlaufen ist, so daß sie vom Kranken übersehen werden konnte, wodurch der Schluß nahegelegt erscheinen könnte, daß die Ausschaltung der durch diesen Verlauf bedingten Immunitätsvorgänge in der Haut eine Disposition für das Übergreifen der Erkrankung auf das Nervensystem bedinge.



Das Verhältnis der WaR. im Liquor zur S-WaR.

Es ergibt sich in 70,3 % eine qualitative Übereinstimmung der Liquorveränderung mit der Serumveränderung, d. h. es entspricht einer schwachen bis komplett positiven S-WaR. eine inkomplette bis komplett positive Liquorveränderung bei einer der Punktionen vor Einleitung der antiluetischen Kur. Was den Vergleich zwischen Beeinflußbarkeit der Liquor- und Serumveränderung anbelangt, so konnten wir feststellen, daß unter 76 Fällen mit hartnäckiger Liquor- oder Serumreaktion 19 mal Liquor- und Serumveränderungen übereinstimmend keine oder höchstens geringe Beeinflußbarkeit zeigten, in 38 Fällen davon erwies sich die Liquorveränderung als hartnäckiger, während 19 mal sich S-WaR. hartnäckiger als die Liquorveränderungen zeigte.

Versuchen wir noch, auf Grund unserer Beobachtungen zu der für die Praxis wichtigen Frage Stellung zu nehmen, zu welchem Zeitpunkt in Fällen, bei denen nicht wie im Spitale wiederholte Punktionen möglich sind, eine Liquoruntersuchung den besten Einblick in den Ablauf der Erkrankung gibt, so scheint uns hierfür im Gegensatz zu *Ravaut* bei gut chronisch-intermittierend vorbehandelten Fällen am ehesten das Ende des 2. Jahres der richtigste Zeitpunkt zu sein, da einerseits die Periode des häufigsten Auftretens der Liquorveränderung überschritten ist, andererseits in den frühen Stadien etwa vorkommende leichte und passagere Liquorveränderungen bereits abgeklungen sind (*Kyrle*).

In alten Fällen mit oder ohne klinischen Erscheinungen und positiven S-WaR., die keine oder nur eine ungenügende Vorbehandlung durchgemacht haben, dürfte es sich empfehlen, die Punktion vor oder kurze Zeit nach Beginn der Behandlung vorzunehmen. In allen mehrere Jahre alten latenten Fällen gegebenenfalls trotz negativer S-WaR. ist eine einmalige Lumbalpunktion empfehlenswert, insbesondere dann, wenn auch nur unbestimmte nervöse Symptome scheinbar neurasthenischer Natur vorhanden sind. In allen Fällen, in denen durch die Lumbalpunktion auch nur inkomplette Liquorveränderungen aufgedeckt werden konnten, sind Wiederholungspunktionen im weiteren Verlaufe der Beobachtungen zur Kontrolle des Behandlungsergebnisses notwendig.

Literatur.

Ravaut, P., Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, 1904, 1907. — *Erb*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1907. — *Funke, W.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 69. 1904. — *Kuttner, R.*, Med. Klin. 1905. — *Merzbacher, L.*, Neurol. Zentralbl. 1904. — *Nonne*, Neurol. Zentralbl. 1908; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1911; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 138. — *Altmann* und *Dreyfus*, Münch. med. Wochenschr. 1913. — *Werther*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1917. — *Bering*, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — *Königstein* und *Goldberger*, Wien. klin. Wochenschr.



1917. — *Cyranka*, Berl. klin. Wochenschr. 1916. — *Gärtner*, Dermatol. Wochenschr. **63**. 1916. — *Schönfeld*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **127**. 1919. — *Kyrle-Brandt* und *Mras*, Wien. klin. Wochenschr. 1920; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. 1921. — *Kohrs*, Dermatol. Zeitschr. 1920. — *Arzt* und *Fuss*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**. — *Fleischmann*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **49**. — *Gennerich*, Die Syphilis des Zentralnervensystems usw. Verlag von Jul. Springer, Berlin 1921. — *Finger* und *Kyrle*, Hamburger Kongreß. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **138**. — *Frühwald*, Dermatol. Wochenschr. 1913, Nr. 49. — *Gamper* und *Skutetzky*, Wien. med. Wochenschr. 38, 1913. — *Rost*, G.-A. Dermatol. Zeitschr. **23**. 1916. — *Guttmann*, Dermatol. Wochenschr. **58**. 1914. — *Markus*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **114**. 1913. — *Plaut*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. Heft 4/5. — *Kafka*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. **45**. 1912.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *K. Herxheimer*].)

Lupus erythematosus mit tuberkulidähnlichen Efflorescenzen (Lichenoider Lupus erythematosus).

Von

Prof. Dr. med. **Ernst Nathan**, und Dr. med. **Cläre Haas**,
Oberarzt. Assistentin.

(Eingegangen am 1. Juli 1922.)

Bei einem Fall von typischem Lupus erythematosus des Gesichts, der an der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. zur Beobachtung kam, und von dem einen von uns (*Nathan*) auf der Südwestdeutschen Dermatologentagung (8. und 9. X. 1921 Frankfurt a. M.) demonstriert worden ist, fand sich an den Streckseiten beider Ellenbogengelenke und, wenn auch in geringerem Grade, der Ober- und Unterarme eine Affektion, die in ihren klinischen Charakteren zunächst einem lichenoiden Tuberkulid entsprach. Nun ist das Zusammentreffen von Lupus erythematosus mit Tuberkuliden in der Literatur ziemlich häufig beschrieben worden und auch für die Auffassung von der Ätiologie des Lupus erythematosus nicht ohne Bedeutung geblieben. Die histologische Untersuchung unseres Falles zeigte aber, daß kein Tuberkulid vorlag, daß vielmehr das histologische Bild dem des Lupus erythematosus entsprach. Darum erscheint es uns angezeigt, über dieses besondere *Auftreten eines Lupus erythematosus unter dem klinischen Bilde eines Tuberkulids* kurz zu berichten, zumal ähnliche Beobachtungen in der Literatur anscheinend bisher nicht mitgeteilt worden sind, mit Ausnahme je eines Falles von *Bornemann*, *Tièche* (bzw. *Robbi*) und *Pernet*, auf die später noch zurückzukommen sein wird. Wenigstens konnten wir in den großen zusammenfassenden Darstellungen der Hauttuberkulose bzw. des Lupus erythematosus von *Jadassohn*, *Zieler* und *Lewandowsky* und in einer großen Reihe von Einzelmitteilungen und Demonstrationen, die sich mit dem Lupus erythematosus befassen, keinen Hinweis auf andere gleichartige Beobachtungen finden, mit Ausnahme der oben erwähnten Fälle.

Hier sei zunächst auszugsweise das Wesentliche aus der Krankengeschichte des betreffenden Falles mitgeteilt.

Patientin M. R., geb. 9. IX. 1880, wurde am 14. II. 1920 zum erstenmal in der Klinik aufgenommen.

Anamnese: Tuberkulose weder bei der Patientin selbst, noch in ihrer Familie bekannt; auch Rheumatismus und „arthritische Diathese" fehlen bei ihr und ihrer Familie. Patientin war nie nierenkrank. Verdauung und Menses normal. Wallungen bestehen nicht. Pat. hat stets kalte Füße und Hände, aber nie Pernionen. Die jetzige Erkrankung begann im August 1919 mit kleinsten, juckenden „Bläschen" im Gesicht; die Affektionen schmerzten nie. Exacerbation im Winter wurde nicht beobachtet, auch kein Zusammenhang mit den Menses.

Befund: Patientin ist eine kleine Frau in normalem Ernährungszustand, die keinerlei Drüsenschwellungen aufweist. Es finden sich bei ihr typische Lupus

erythematosus-Herde auf der linken Wange, in der linken Ohrmuschel und an der Stirnhaargrenze rechts. Während der Behandlung nach *Hollaender* treten am rechten Oberarm und am linken Unterarm kleine, typische Lupus erythematosus-Herde und auf der Brust ein geringes diffuses Erythem auf. Im Verlauf der weiteren Behandlung nach *Hollaender* Reizung, die unter indifferenter Behandlung abklingt. Auf Alttuberkulininjektion 1 : 25 000 keinerlei Reaktion. Nach Caseosan 1,0 intramuskulär Herdreaktion nach 6 Stunden (lebhafte Rötung), aber keine Temperaturerhöhung. Bis 12. V. ist weder durch die *Hollaender*sche, noch durch die Caseosanbehandlung irgendeine Besserung zu verzeichnen. Darum werden die größeren Herde mit 10 proz. und nach 5 Tagen mit 3 proz. Pyrogallussalbe behandelt, die kleineren Herde mit CO_2-Schnee vereist.

Am 7. VI. 1920 wird die Patientin gebessert mit folgendem Befund entlassen: Haut der linken Wange, des linken Ohres und des rechten Armes im Bereich der behandelten Partien stark infiltriert, gerötet, teilweise mit gelben Borken und Schuppen bedeckt. Ob der Lupus erythematosus ganz verschwunden ist, läßt sich noch nicht entscheiden. Die durch CO_2-Schnee entstandenen Blasen sind geplatzt und tragen gelbe Borken.

Am 12. V. 1921 wird die Patientin wieder aufgenommen; sie war in der Zwischenzeit unbehandelt geblieben. Die ganze linke Wange mit Einschluß des Ohres, der Schläfe und einer zwei querfingerbreiten Partie hinter dem Ohr ist von einem großen, flächenhaften Lupus erythematosus eingenommen, der im Zentrum leicht gewuchert ist. Dicht vor dem Ohr sieht man in die Affektion eingesprengt strichförmige Partien, in denen die Haut glatt, glänzend, weißlich und teilweise knitterig ist. Am Rande, nahe dem Halse, löst sich der große Herd in pionierartig vorgeschobene, hochrote, mit einem feinen Schüppchen bedeckte, flache Erythematosusherde auf. Einzelne Herde von Linsen- bis Markstückgröße, ebenfalls scharf umrändert, finden sich im Bereich beider Augenbrauen, auf dem linken Stirnhöcker, an der Stirnhaargrenze und vor dem rechten Ohr. Isoliert und gruppiert stehende, hochrote und mit einer Kruste bedeckte Erythematosusherde im Nacken.

Auf den Streckseiten beider Arme, insbesondere auf den Streckseiten an und um den Ellbogen herum finden sich einzelne isoliert, sowie in bis linsengroßen Gruppen dicht nebeneinanderstehende, braunrote, stecknadelkopf- bis hanfkorngroße, flache, ziemlich scharf begrenzte, auf der Oberfläche deutlich lichenoid glänzende Papeln. Manche der Papeln zeigen im Zentrum eine leichte Depression, andere sind mit einer zarten, dünnen, ziemlich fest haftenden Schuppe bedeckt. Sowohl die isoliert wie die gruppiert stehenden Papeln fühlen sich weich an und lassen bei der Palpation kein tiefes Infiltrat erkennen. Atrophien oder Narben sind nicht sichtbar. Subjektiv bestehen keinerlei Beschwerden.

Aus dem Verlauf sei hervorgehoben, daß auf Tuberkulin in Dosen bis 140 mg pro Injektion keine Lokalreaktion auftrat, auch nicht an den tuberkulidähnlichen Herden. Unter monatelang fortgesetzter (bis zur Entlassung am 10. XII. 1921) Tuberkulinkur bei gleichzeitiger Behandlung nach *Hollaender*, später bei mehrfach gewechselter Lokaltherapie, bildeten sich die tuberkulidähnlichen Herde ohne Atrophie allmählich zurück, während die Herde im Gesicht teilweise mit Atrophie abheilten, teilweise abblaßten.

Die histologische Untersuchung der tuberkulidähnlichen Herde ergab folgendes:

Gefäßerweiterung im Stratum papillare und subpapillare; an einzelnen Gefäßen deutliche Schwellung der Endothelien; nirgends Thrombose. Mäßige Infiltration, besonders um die Gefäße des Stratum subpapillare, bestehend aus kleinen, runden Lymphocyten und ganz ver-



einzelten Plasmazellen. Keine Mastzellen. Keine Riesenzellen. Keine Epitheloidzellen. Keinerlei Andeutung einer tuberkuloiden Struktur oder von histologischen Tuberkeln nachweisbar. Geringe Vermehrung der fixen Bindegewebszellen. Deutliches Ödem der obersten Cutisschichten, das sich bis in die Papillarschicht hinauf erstreckt und das kollagene Gewebe auseinanderdrängt bis zur Bildung kleiner, spaltförmiger Hohlräume. In diesem ödematösen Gebiet der obersten Cutisschichten Erweiterung der Blutcapillaren und der Lymphspalten. Nirgends Abdrängung des Epithels von der Cutis. Das von *Lewandowsky* beobachtete ungefärbte schmale Band zwischen Epithel und Cutis nicht nachweisbar. Das Epithel zeigt leichte Acanthose, sowie Verbreiterung der Keratohyalinschicht, die 2—3 Lagen breit ist. Keine Parakeratose. Deutliche Hyperkeratose über der ganzen erkrankten Hautpartie, besonders ausgeprägt an den Follikeln, hier auch besonders starke Verbreiterung der Keratohyalinschicht. Die Zellen der Keratohyalinschicht sind im gesamten Bereich des Krankheitsherdes, ganz besonders aber an den Follikeln, größer und unregelmäßiger gestaltet. Keratohyalin teilweise in ziemlich dicken Klumpen im Protoplasma verteilt, teilweise in kleinen Körnchen, dann das ganze Protoplasma der Zellen ausfüllend. Um die Follikel deutliche Acanthose. Epithelien selbst hier geschwollen, in den oberen Schichten des Epithels zum Teil schlecht färbbar. Inter- und intracelluläres Ödem. Im Epithel nur ganz vereinzelte Leukocyten. Nirgends Zeichen von Atrophie.

Elastinfärbung: Keine elastischen Fasern im Epithel; elastisches Gewebe ohne pathologische Veränderung.

Keine Tuberkelbacillen nachweisbar.

Der histologische Befund ergab also im wesentlichen Gefäßerweiterungen im Stratum papillare und subpapillare, perivasculäre Infiltrate besonders um die Gefäße des Stratum subpapillare, Ödem der obersten Cutisschicht bis in den Papillarkörper hinauf, Acanthose und Hyperkeratose mit Verbreiterung der Keratohyalinschicht, sowie inter- und intracelluläres Ödem des Epithels, besonders um die Follikel herum, mit Degenerationserscheinungen der Epithelien. Nirgends fand sich eine Andeutung einer tuberkuloiden Struktur oder von histologischen Tuberkelknötchen. Der histologische Befund entspricht also fast in allen Einzelheiten dem Bild, wie es *Lewandowsky* in seinem Buch bei der Darstellung des Lupus erythematosus, insbesondere seiner jüngeren Stadien, geschildert hat und läßt mit Sicherheit histologisch ein Tukerkulid ausschließen.

Bei dem mitgeteilten Fall trat also im Verlauf eines typischen Lupus erythematosus eine Affektion an den Streckseiten beider Arme auf, die aus *kleinen, bis stecknadelkopfgroßen, runden, flachen, braun-*



roten, isoliert, besonders aber gruppiert stehenden, lichenoid glänzenden Papeln bestand, die teilweise im Zentrum eine leichte Depression erkennen ließen, teilweise eine dünne Schuppe trugen. Die Efflorescenzen zeigten auf Tuberkulin keine Lokalreaktion. Klinisch erinnerte die beschriebene Affektion durchaus an *lichenoide Tuberkulide*, so daß wir zunächst zu der Annahme neigten, einen jener Fälle von Koinzidenz von Lupus erythematosus mit Tuberkuliden vor uns zu haben, wie sie in der Literatur gelegentlich beschrieben worden sind[1]). Die histologische Untersuchung ergab jedoch, daß es sich auch bei diesen Herden um einen Lupus erythematosus handelte. Gerade in Hinblick auf die erwähnten Fälle von Vorkommen von Tuberkuliden bei an Lupus erythematosus Erkrankten, das von manchen Autoren sogar im Sinne einer ätiologischen Bedeutung der Tuberkulose für den Lupus erythematosus gewertet worden ist, erscheint es uns nicht ohne Interesse, darauf hinzuweisen, daß es auch eine tuberkuloidähnliche Form des Lupus erythematosus, wenn auch vielleicht nur in seltenen Fällen, gibt, die man wohl am zweckmäßigsten als „*lichenoiden Lupus erythematosus*“ bezeichnen könnte. In einzelnen kasuistischen Veröffentlichungen und Demonstrationen ist gelegentlich auf das Vorkommen derartiger kleiner und kleinster Herde hingewiesen worden, ohne daß jedoch der tuberkulidähnliche, bzw. lichenoide Charakter hervorgehoben und ohne daß durch histologische Untersuchungen das Wesen dieser Herde als zum Lupus erythematosus gehörig mit Sicherheit erkannt worden wäre. In dieser Beziehung ist von besonderem Interesse der obenerwähnte, von *Bornemann* mitgeteilte Fall[2]), bei dem bei einem Lupus erythematosus des Kopfes folgende Affektion beschrieben wird: „Auf der Haut des Rückens, besonders am Kreuz und unter den Schulterblättern fanden sich kleine kreisförmig gruppierte, teils leicht elevierte, teils im Niveau der Haut liegende, kaum stecknadelkopfgroße, knötchenförmige Efflorescenzen von lividroter Farbe. Ebensolche Knötchengruppen fanden sich oberhalb der Mamma und auf der Streckseite beider Oberarme. Die Haut fühlte sich an dieser Stelle rauh an und zeigte auf den Knötchenbildungen kleine Schüppchen.“ Diese Affektion wurde zunächst als Lichen scrofulosorum angesprochen, die histologische Untersuchung aber konnte die klinische Diagnose nicht stürzen, da sie „außer uncharakteristischen Infiltraten um die Gefäße, Drüsen und Haarbälge, sowie lokalen follikulären Hyperkeratosen nichts Besonderes ergab“. Auch reagierten diese Herde nicht auf Tuberkulin, und die Sektion ergab keinerlei

[1]) Literatur siehe in den zusammenfassenden Darstellungen von *Jadassohn, Zieler, Lewandowsky.*

[2]) *Bornemann*, Über Besonderheiten beim Lupus erythematosus. Dermatol. Zeitschr. **12**. 1905.



Zeichen von Tuberkulose. *Bornemann* zieht daraus nicht den Schluß, daß es sich um atypische Efflorescenzen von Lupus erythematosus gehandelt haben könnte, sondern läßt die Frage, ob es sich um einen Lichen scrofulosorum gehandelt habe, offen. Auf Grund unserer Betrachtungen glauben wir, den *Bornemann*schen Fall dem von uns untersuchten Fall anreihen und in ihm ebenfalls die „lichenoide Form" des Lupus erythematosus erblicken zu dürfen. In diesem Zusammenhang ist es nicht ohne Interesse, daß *Maria Robbi*[1]) in ihrer Dissertation aus der *Jadassohn*schen Klinik über den *Bornemann*schen Fall sich dahin äußert, daß „die Annahme wohl nicht von der Hand zu weisen" sei, „daß es sich hier nicht um einen Lichen scrofulosorum, sondern um ein zum Lupus erythematosus unmittelbar gehörendes Exanthem gehandelt habe".

Ein zweiter hierhergehöriger Fall ist von *Tièche*[2]) mitgeteilt worden. Bei einer 16 jährigen Patientin mit Lupus erythematosus „war an den Handrücken, an den Vorderarmen und im unteren Drittel der Oberarme, speziell an den Streckseiten, in recht symmetrischer Weise ein Exanthem vorhanden, das sich aus linsen- bis fünffrankstückgroßen und größeren, vielfach konfluierenden, runden oder polycyclisch umrandeten Herden zusammengesetzt. Diese haben eine helle bis bläulichrote Farbe, sind von festhaftenden Schuppen bedeckt und vielfach von erythematösen und anämischen Höfen umgeben. In den zentralen Partien ist mehrfach auch bei der Aufnahme schon eine leicht atrophische Beschaffenheit mit Teleangiektasien zu konstatieren gewesen." „An den oberen Partien des Thorax, in der Inguinalgegend, hier und da am Rücken findet sich ein von dem bisher beschriebenen wesentlich verschieden aussehendes Exanthem in Form von hellroten, nicht derb infiltrierten, z. T. leicht schuppenden, stecknadelkopfgroßen, leicht erhabenen, teils disseminiert, teils in unregelmäßigen Gruppen beieinanderstehenden Efflorescenzen." Auf Tuberkulin trat keine lokale Reaktion ein. Während die Affektion an den Extremitäten zweifellos dem Lupus erythematosus schon rein klinisch zuzurechnen war, machte die Diagnose des Exanthems am Stamm Schwierigkeiten, bis die histologische Untersuchung, die ein Ödem des Papillarkörpers mit Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße und eine perivasculäre Infiltration ergab, die Zugehörigkeit des Krankheitsbildes zum Lupus erythematosus erwies. Die Efflorescenzen entsprechen also klinisch und histologisch mit Ausnahme der andersartigen Lokalisation sowie der hellroten Farbe der Efflorescenzen im Wesen dem von uns beschriebenen Krankheitsbild, wobei der Unterschied in der Farbe vielleicht auf eine größere Akuität

[1]) *Maria Robbi*, Statistische, kasuistische und histologische Beiträge zur Lehre vom Lupus erythematosus. Inaug.-Diss. Bern. 1910.

[2]) *Tièche*, Verb. d. deutsch. Dermat. Gesellsch. IX. Kongr. 1906, S. 463.



des entzündlichen Prozesses im Fall von *Tièche* zurückzuführen ist. Der gleiche Fall wurde nochmals, und zwar nach weiterer Beobachtung, von *Maria Robbi*[1]) mitgeteilt und eingehend besprochen. Dabei weist *Robbi* noch auf einen, wahrscheinlich in die gleiche Kategorie gehörenden Fall von *Pernet*[2]) hin, bei dem „am Rumpf eine ziemlich reichliche Eruption von kleinsten, lebhaft roten, folliculären, fein schuppenden Knötchen vorhanden war, die bei genauer Beobachtung in der Mitte eine kleine Depression erkennen ließen. Die Efflorescenzen waren in Gruppen und Kreisabschnitten angeordnet" (zit. nach *Robbi*).

Es dürfte wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß die erwähnten Fälle von Exanthem bei Lupus erythematosus klinisch und histologisch zusammengehören und eine besondere Erscheinung des Lupus erythematosus darstellen, die man am besten wohl in einer Gruppe zusammenfaßt und als „*lichenoiden Lupus erythematosus*" bezeichnet. Wieweit bei der Entstehung dieser besonderen klinischen Form des Lupus erythematosus vielleicht *allergische* Vorgänge eine Rolle spielen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Da jedoch anscheinend Beobachtungen dieser Art nur selten gemacht, wenigstens in der Literatur bisher außer den angeführten Fällen nicht mitgeteilt worden sind, so schien es uns nicht ohne Interesse auf das Vorkommen dieser tuberkulidähnlichen „lichenoiden Form" des Lupus erythematosus hinzuweisen und damit diese besondere lichenoide Form des Lupus erythematosus einer weiteren klinischen und histologischen Bearbeitung zugängig zu machen.

[1]) *Maria Robbi*, l. c.

[2]) *Pernet, G.*, Le Lupus erythemateux aigu d'emblée. Thèse, Paris 1908 (zit. nach *Robbi*).

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Wiener Universität [Professor: Dr. *R. Wasicky*].)

Beiträge zur experimentellen Pharmakologie des männlichen Genitales.

V. Mitteilung.
Über die Wirkung des Oleum santali.

Von

Alfred Perutz und **Ludwig Kofler.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juli 1922.)

Vom klinischen Standpunkt aus schreibt man den in der Gonorrhöetherapie verwendeten Balsamicis vier Wirkungen zu: eine sekretionshemmende, eine krampflösende, eine schmerzstillende und eine diuretische. Die bactericide Wirkung den Gonokokken gegenüber wird nach den Untersuchungen von *Valentin*[1]) an der *Posner*schen Klinik in Berlin und neuerdings von *R. O. Stein*[2]) an der Klinik *Finger* in Wien entgegen früheren Ansichten stark in Zweifel gezogen.

Für die eingangs erwähnten Wirkungen (sekretionshemmende und krampflösende) suchten wir eine experimentelle Grundlage zu finden.

In letzter Zeit haben sich speziell amerikanische Autoren mit der Pharmakologie der ätherischen Öle befaßt. So untersuchte *Gunn*[3]) die experimentelle Wirkung von emmenagogen Ölen auf den menschlichen Uterus. Er fand, daß kleine Dosen dieser Öle auf das überlebende Organ keine Wirkung auslösen, während größere Gaben imstande sind, den natürlichen oder durch Adrenalin hervorgerufenen Tonus aufzuheben und die Rhythmik zum Verschwinden zu bringen. Die Wirkung dieser Mittel als Abortiva ist demnach eine indirekte und beruht auf Reizung und Entzündung von Niere und Darm. Weiter fand *Gunn*[4]) bei seinen Untersuchungen am *Magnus*schen Darm von Kaninchen, Ratte und Katze, daß entgegen den Angaben von *Muirhead* und *Gerald*[5]) und *Salant* und *Mitchal*[6]) die von ihm untersuchten Öle (Anis, Kümmel, Zimmt, Gewürznelke, Fenchel, Pfefferminz, Rosmarin, Terpentin und Campher) eine Lähmung der Rhythmik bewirken, eine Lähmung, die er als Muskelwirkung auffaßt, weil sie reversibel ist und weil ein Antagonismus gegenüber Acetylcholin, Bariumchlorid, Pilocarpin und Physostigmin besteht. Eine Tonussteigerung oder Vermehrung der Pendelbewegungen konnte er bei keiner Konzentration feststellen. Versuche in situ ergaben dasselbe Resultat.

Plant[7]) arbeitete mit hohen Konzentrationen (20 proz. alkoholische Lösung) in situ und fand anfänglich deutliche Tonuserhöhung und Zunahme der Rhythmik,



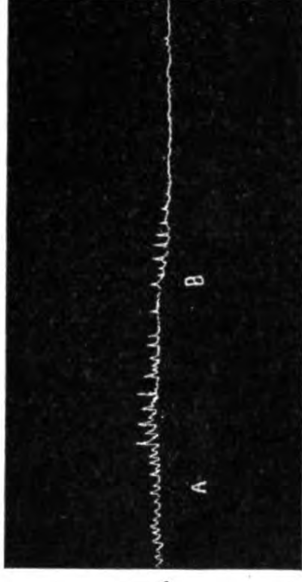


Kurve I. Wirkung des Santalöls auf den Rattendarm.
Bei A 15 Trofen 1‰ Ol. santali. Kein wesentlicher Einfluß. Bei B weitere 10 Tropfen: Abnahme der Rhythmik und vorübergehende Tonussteigerung. Bei C weitere 10 Tropfen: Rhythmik nahezu geschwunden. Bei D Pilocarpin- und bei E Adrenalinzusatz.

als Nachwirkung aber Sinken des Tonus und Abnahme der Pendelbewegungen. Er unterscheidet zwei Gruppen von ätherischen Ölen und rechnet zu den stärker wirkenden Senf, Zimmt, Pfefferminz, Nelken, Muskat, Juniperus, Lavendel, Campher und Menthol, zu den schwächer wirkenden Anis, Cardamomum, Fenchel, Orangen, Kümmel. Von deutschen Autoren fand *Heinz*[8,9]), daß Pfefferminzöl die Leberzellen zu starker Sekretion anregt, also cholagog wirkt, *Wiechowski*[10]) bei Untersuchung der Carminativa, daß die ätherischen Öle imstande sind, spastische Kontraktionen des Darmes zu lockern, was in Übereinstimmung mit *Stroß'* und *Wiechowskis*[11]) Untersuchungen über die Pharmakologie des Camphers steht. Diese Autoren fanden, daß Campher lokal Spasmen des Darmes zu lösen vermag.

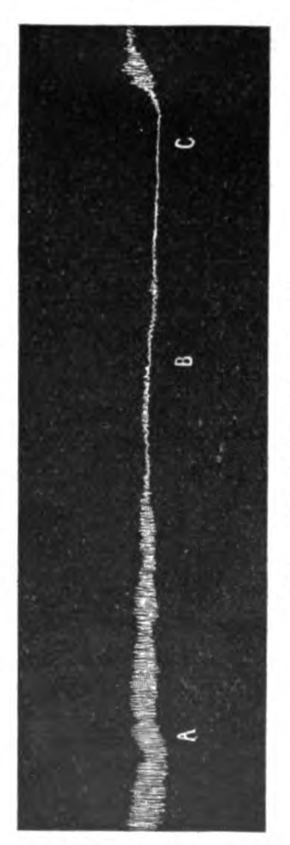
Fassen wir nun diese experimentellen Befunde zusammen, so können wir sehen, daß den ätherischen Ölen im allgemeinen eine lähmende Wirkung auf den Tonus und auf die Peristaltik von Darm und Uterus zukommt. Die neueren Untersuchungen lassen aber die in der Gonorrhöetherapie verwendeten Balsamica unberücksichtigt. Von älteren Autoren seien die Befunde von *Werler*[12]) erwähnt, nach welchen das Santalöl Tenesmen beseitigt. *Winternitz*[13]) fand, daß ätherische Öle, die ins Blut resorbiert wurden, die Eigenschaft haben, an entzündlichen Stellen die Bildung von Exsudaten einzuschränken und ihre Aufsaugung zu befördern, was *Pohl*[14]) bei der experimentellen Kaninchenpleuritis bestätigt, da die Entzündung viel schwächer bei mit Santalöl behandelten Tieren verlief als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Weiter konnte *Winternitz*[15]) feststellen, daß bei Behandlung mit Balsamicis das entzündliche Exsudat schneller resorbiert und das Gewebe früher zur Norm zurückgeführt wird. Ferner gelang es *Winternitz*[15]), die experimentelle Begründung der diuretischen Wirkung der ätherischen Öle

festzustellen. Bei dieser kurzen Zusammenfassung der uns zur Verfügung stehenden Literatur konnten naturgemäß jene Arbeiten nicht berücksichtigt werden, welche sich hauptsächlich mit der klinischen Prüfung des einen oder anderen Handelspräparates befaßten. Erwähnt sei nur noch die Arbeit von *Vieth*[16]), der bei der Besprechung des *Santyls* vor allem auf einen weit verbreiteten Irrtum hinwies. „Überall findet man die Angabe, die Harzsäuren seien das wirksame Prinzip. Kein einziger Autor hat hierfür beweisende Gründe angegeben.“ Er weist dies an der Hand einer schematischen Tabelle über die Zusammensetzung der in Frage kommenden Balsamica nach.

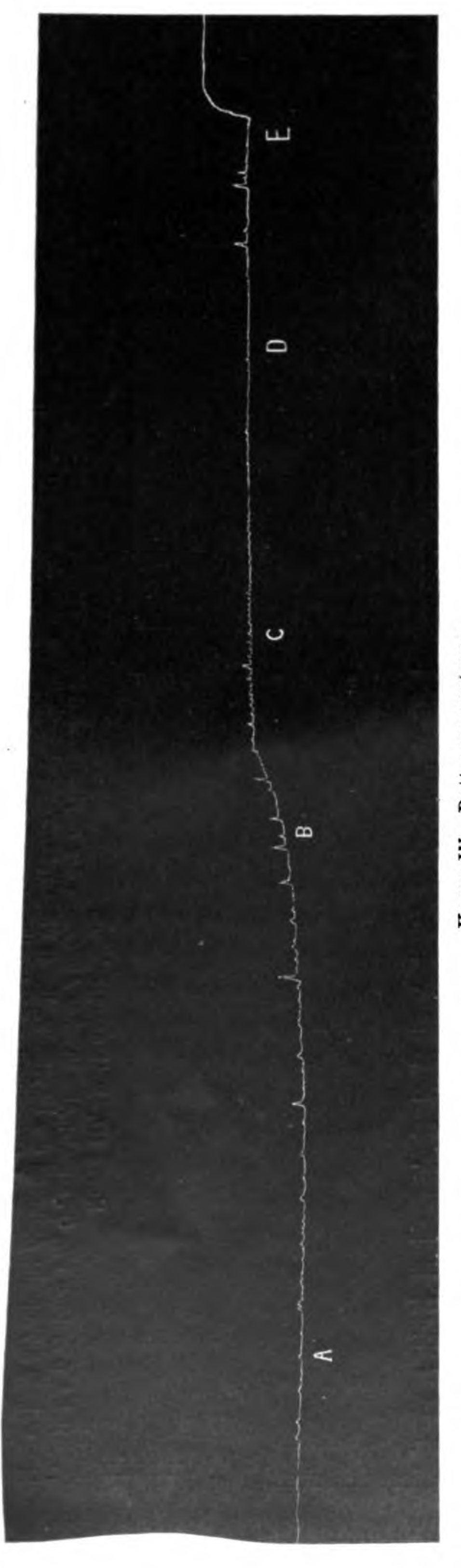


Kurve II.
Wirkung des Santalöls auf den Samenstrang der Ratte. Bei A Pilocarpinzusatz: Verstärkung der spontanen Rhythmik. Bei B 10 Tropfen Santalöl: Lähmung.

Zur Untersuchung der sekretionshemmenden Wirkung des Oleum santali benutzten wir eine Angabe von *Ehrmann.*[17]) Injiziert man in den Brustlymphsack des Frosches Adrenalin, so wird die Hautdrüsensekretion des Tieres mächtig gefördert. Kurze Zeit nach der Einspritzung bedeckt sich der Körper des Tieres reichlich mit einer teilweise schaumigen Flüssigkeit. Wir haben nun diese Beobachtung herangezogen zur Untersuchung der sekretionshemmenden Wirkung von Santalöl. Wir stellten uns nun eine 1 prom. wässerige Emulsion dieses Öles her. Bei unseren Versuchen injizierten wir den Fröschen $^1/_2$—1 ccm einer 1 proz. Adrenalinlösung in den Brustlymphsack, tauchten hierauf eine hintere Extremität in die Santalölemulsion durch 10 Minuten und legten das Tier unter eine Glasglocke. Nach ungefähr $^1/_4$ Stunde war der Frosch am ganzen Körper reichlich mit Sekret und Schaum bedeckt, während die vorher in Öl getauchte Extremität relativ trocken nnd ganz schaumfrei war. Bei allen angestellten Versuchen war dieser Befund einwandfrei festzustellen.



Kurve III. Rattensamenstrang.
Bei A 5 Tropfen 1°/₀₀ Ol. santali: Allmähliches Abnehmen der Rhythmik. Bei B weitere 5 Tropfen: Aufhören der Rhythmik. Bei C Pilocarpin: Tonussteigerung und Anregung der Rhythmik.



Kurve IV. Rattensamenstrang.
Auf Morphinzugabe (A) Anregung der Rhythmik. Bei B und C Öl. santali. Auf Pilocarpin (D) und Adrenalin (E) Samenstrang erregbar.

Um die Wirkung des Oleum santali auf ein Organ mit glatter Muskulatur kennenzulernen, verwendeten wir den Rattendünndarm in der *Magnus*schen[18]) Versuchsanordnung. Einem mit normaler Peristaltik schreibenden Darm (Kurve 1) wurden 15 Tropfen der obenerwähnten Santalölemulsion (auf 50 ccm umspülende Ringerlösung) zugesetzt. Diese Menge übte keinen wesentlichen Effekt aus. Weitere 10 Tropfen hatten eine Abnahme der Rhythmik und eine vorübergehende Tonussteigerung zur Folge. Dann setzte die Rhythmik für einige Zeit wieder ein, um dann langsam abzunehmen. Weitere 10 Tropfen brachten die Rhythmik nahezu zum Verschwinden. Der so gelähmte Darm war aber für Pilocarpin und Adrenalin erregbar.

Dieser Versuch ergab also, daß der Darm durch Oleum santali ruhiggestellt wird, aber dann noch für Gifte der Sympathicus- und Parasympathicusgruppe erregbar ist. Wir untersuchten nach diesem Vorversuch den Einfluß des ätherischen Öles auf den Samenstrang der Ratte und verwendeten dieselbe Versuchsanordnung, die in den früheren Arbeiten bereits mitgeteilt wurde [*Perutz* und *Taigner*[19],[20]), *Kofler* u. *Perutz*[21])], um zu sehen, wie dieses Öl auf die glatte Muskulatur des männlichen Genitaltraktes wirkt (Kurve 2). Einem mit spontaner Rhythmik arbeitenden Samenstrang wurden 2 Tropfen einer 1 prom. Pilocarpinlösung zugesetzt, wor-

auf eine Verstärkung der Rhythmik erfolgte. 10 Tropfen 1 prom. Oleum santali waren imstande, die Bewegungen allmählich zur Ruhe zu bringen. Bei einem anderen, durch Pilocarpin in seiner Rhythmik angeregten Samenstrang (Kurve 3) wurden 5 Tropfen Oleum santali (1 prom.) zugesetzt. Die Rhythmik nahm allmählich ab, um dann auf Zusatz weiterer 5 Tropfen zum Stillstand zu kommen. Auf Zusatz von 5 Tropfen 1 prom. Pilocarpinlösung erfolgte Tonussteigerung und Anregung der Rhythmik. Bei einem anderen Versuche (Kurve 4) regten wir die schwache spontane Rhythmik des Samenstranges durch kleine Morphindosen (3 Tropfen einer 1 prom. Lösung) durch Anregung des autonomen Ganglienzellensystems an [*Perutz* und *Taigner*[20])]. Gleichzeitig trat auch eine leichte Tonussteigerung ein. 10 Tropfen Oleum santali brachten nach einiger Zeit die Tonussteigerung zum Stillstand und schwächten die rhythmischen Kontraktionen. Auf Zusatz weiterer 10 Tropfen war das Organ zur Ruhe gebracht, während es aber für Pilocarpin und Adrenalin noch ansprechbar blieb.

Wie aus den mitgeteilten Kurven hervorgeht, ist die Wirkung des Oleum santali am Samenstrang dieselbe wie am Darm, d. h. das Santalöl ist imstande, die spontane oder die durch Pilocarpin hervorgerufene Pendelbewegung zum Stillstand zu bringen. Unsere Befunde stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen, die *Gunn* mit anderen ätherischen Ölen am Darm und Uterus sowohl am isolierten Organ als auch in situ erhalten hat.

Wir können daraus schließen, daß bei der *Wirkung des Oleum santali der periphere Angriffspunkt eine wesentliche Rolle spielt.* Nach den von uns mitgeteilten Untersuchungsergebnissen dürfte er *im autonomen Ganglienzellensystem liegen*, weil das durch Oleum santali *gelähmte Organ* (Samenstrang, Darm) für Pilocarpin und Adrenalin noch erregbar bleibt. Da aus unseren Versuchen hervorgeht, daß das *Oleum santali die Sekretion einschränkt, die Bewegung der glatten Muskulatur des Genitaltraktes ruhigstellt* und, wie durch andere Autoren festgestellt wurde, *eine diuretische Wirkung entfaltet*, sind die theoretischen Grundlagen für die Verwendung dieses ätherischen Öles in der Gonorrhöetherapie gegeben.

Literatur.

[1]) *Valentin*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **22**. — [2]) *Stein, R. O.*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 3. — [3]) *Gunn, J. W. C.*, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **16**, Nr. 6. 1921. — [4]) *Gunn, J. W. C.*, Journ. of. pharmacol. a. exp. therap. **16**, Nr. 1. 1920. — [5]) *Muirhead* und *Gerald*, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **8**. 1916. — [6]) *Salant* und *Mitchal*, Americ. journ. of physiol. **39**. 1915. — [7]) *Plant, O. H.*, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **16**, Nr. 4. 1920. — [8]) *Heinz*, Therap. Halbmonatshefte 1920, S. 356. — [9]) *Heinz*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 628. —



[10]) *Wiechowski*, zit. nach *Meyer-Gottlieb*, Experimentelle Pharmakologie. 4. Aufl. 1920, S. 230. — [11]) *Stross* und *Wiechowski*, Verhandl. d. Deutschen Pharmakolog. Ges. Nr. 1, 1921. Freiburg. — [12]) *Werler*, Therap. Monatsh. 1898, S. 266. — [13]) *Winternitz*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **46**. 1901. — [14]) *Pohl*, zit. nach *Poulsson*, Lehrbuch der Pharmakologie. — [15]) *Winternitz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **65**. 1903. — [16]) *Vieth*, Med. Klin. 1905, Nr. 50. — [17]) *Ehrmann, R.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, Nr. 53. — [18]) *Magnus*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **102**. 1904. — [19]) *Perutz* und *Taigner*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. — [20]) *Perutz* und *Taigner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**. 1920. — [21]) *Kofler* und *Perutz*, Dermatol. Zeitschr. **34**. 1921.

(Aus der II. Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *S. Ehrmann*].)

Röntgenologische und klinische Befunde am Magen-Darmtrakt bei Ekzemen und ihre Bedeutung für eine kausale Therapie.

Von
Dr. Erich Urbach.

(*Eingegangen am 10. Juli 1922.*)

Das häufige Vorkommen von Ekzemen und die für die Therapie so wichtige Tatsache, daß Zusammenhänge mit Störungen des Verdauungstraktes bestehen, haben uns veranlaßt, neben den üblichen chemischen Untersuchungen des Mageninhaltes Röntgenuntersuchungen des Magen- und Darmkanals vorzunehmen, um etwaige funktionelle oder anatomische Störungen aufzudecken. Da dies erfahrungsgemäß vorzüglich bei chronischen Ekzemen zutraf, zogen wir diese vor allem zu unseren Untersuchungen heran, und zwar von ihnen jene, die *Brocq* Neurodermitis, *Vidal* Lichen simplex chronicus, *Neißer* Dermatitis lichenoides pruriens und französische Autoren Eczème en plaques nennen.

Seit ca. 30 Jahren sind die obengenannten Wechselbeziehungen bekannt. In Frankreich setzte sich dafür besonders *Besnier*, in Deutschland vor allem *Ehrmann*[1—6]), *Spiethoff*[7, 8]), *Ahlendorf*[9]), *Lier* und *Porges*[10]) ein. Vor kurzem hat nun *Ehrmann* den heutigen Stand unseres Wissens über den Zusammenhang der *Neurodermitis* mit Erkrankungen des Verdauungstraktes und mit Störungen der inneren Sekretion in übersichtlicher Weise in einer großen Arbeit dargelegt[6]). Auf Grund von 120 genauen, zum Teil jahrelang geführten Krankengeschichten gibt *Ehrmann* eine erschöpfende, klinische Charakteristik der *Neurodermitis*, betont die außerordentlich starke Zunahme dieser Erkrankung in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren, die er mit der abnormen Ernährung der Bevölkerung in Verbindung bringt und kommt dann ausführlich auf die Ursachen dieser Krankheit zu sprechen. Er unterscheidet zwei resp. drei Gruppen von Krankheitsursachen: 1. Störungen der Motilität und Sekretion des Magen-Darmtraktes, 2. Störungen der inneren Sekretion, 3. Kombination beider Ursachen. Uns interessiert hier vor allem die erste Hauptgruppe.

Statistiken über die Aciditätsverhältnisse des Magens bei Ekzemen gibt es mehrere. So fand *Ehrmann*[6]) unter 63 untersuchten Fällen 20 mal Mangel an freier HCl bei einer Gesamtacidität [G. A.] von 2—21, 12 mal freie HCl 2—10 bei G. A. 8—26, 8 mal freie HCl 10—20 bei einer G. A. bis 35. 22 mal war der HCl-Gehalt normal, 1 mal hyperacid. *Spiethoff*[7]) berichtet über 31% subacide und 25% peracide



Werte bei Erwachsenen, über 39% resp. 13% bei Kindern. *Waller*[11]) dagegen erhob in 22 von 27 Fällen Hyperacidität, ein Befund, der uns nach unseren Untersuchungen kaum glaubhaft erscheint.

Wir selber können auf Grund von 32 sowohl klinisch-chemisch als auch röntgenologisch genau untersuchten Kranken, unter denen Männer und Frauen in allen Lebensaltern ungefähr gleich stark vertreten waren, folgende Angaben machen.

Methodik: 1. Nüchternausheberung, 2. Ausheberung nach einem Probefrühstück (PF.) von 30 g Weißbrot und 300 g dünnen ungezuckerten Tees, in den ersten 19 Fällen 20 Minuten nach Beendigung des PF., in den übrigen nach 3/4 Stunden. Doppeluntersuchungen nach 20 und 45 Minuten ergaben ziemlich gleiche Aciditätswerte, während die Saftmengen natürlich nach 20 Minuten größer waren.

Die Bestimmung der freien und der gesamten Säure wurde nach den neuen Angaben von *L. Michaelis*[12]) mit 1/4% alkoholischer Dimethylamidoazobenzollösung als Indicator vorgenommen.

Anamnestische Angaben: Trotz der ziemlich oft objektiv festgestellten funktionellen oder anatomischen Schädigungen des Magen- und Darmtraktes werden selten Beschwerden von den Patienten angegeben. Am häufigsten klagen sie noch über Obstipation mit oder ohne Diarrhoen, Frauen mit Ptosen öfters über Magendrücken; daher Vorsicht bei negativen anamnestischen Angaben.

Chemische Untersuchungen des Mageninhaltes:

Tabelle I. Acidität vor dem PF.

Freie HCl fehlend	8 mal
Freie HCl sehr gering	1 „
Freie HCl 11—20	3 „
Freie HCl bis 40	2 „

18 mal konnte nichts ausgehebert werden.

Tabelle II. Acidität nach dem PF.

Freie HCl fehlend	10 mal	bei G. A. 3—20
Freie HCl 2—10	13 „	bei G. A. 18—40
Freie HCl 11—20	5 „	bei G. A. bis 48
Freie HCl 21—28	4 „	

Die angegebenen Aciditätswerte decken sich so ziemlich mit denen von *Ehrmann*. An dieser Stelle möchte ich noch erwähnen, daß wir in den letzten 1 1/2 Jahren etwa 150 Magensaftuntersuchungen bei chronischen Ekzemen durchführten, die in der überwiegenden Mehrzahl eine Hypacidität ergaben. Für unsere Arbeit kommen sie aber deshalb nicht in Betracht, weil wir keine Röntgenuntersuchungen des Verdauungstraktes in diesen Fällen vorgenommen hatten.

Außer den Säurewerten sind aber noch andere Untersuchungen von Interesse, zu deren Verständnis die Besprechung einiger wichtiger physiologischer und pathologisch-physiologischer Fragen aus dem Komplexe der Sekretion und Motilität des Magens nötig ist.



Für die diagnostische Beurteilung der sekretorischen Tätigkeit des Magens ist besonders die Frage, ob freie HCl vorhanden ist oder nicht, wichtig. Im ersten Falle ist die Untersuchung auf gebundene HCl nicht mehr von Bedeutung; fehlt freie HCl dagegen, so ist es notwendig, die Menge der an Eiweißkörper gebundenen HCl zu ermitteln, um festzustellen, ob die Magenschleimhaut überhaupt keine HCl mehr absondert oder gerade noch soviel als zur Sättigung der Eiweißkörper nötig ist. Aus der Zu- resp. Abnahme der gebundenen HCl kann man auf einen Fortgang der Besserung bzw. auf eine fortschreitende Verschlechterung der Sekretionsstörung schließen [*Kuttner*[13])].

Die Magensalzsäure hat bekanntlich sehr wichtige Aufgaben: Einleitung der Bindegewebsverdauung, Aufschließung der Membranen der Pflanzenstoffe, Desinfektion der Nahrung in den oberen Dünndarmabschnitten und nach *Adolf Schmidt*[14]) eine spezifische Anregung für Trypsinabsonderung

Der Chymus bei Sub- und Anaciden weicht daher beträchtlich von der Norm ab, da die Nahrung in mangelhaft verdautem Zustand in den Darm übergeht und infolge ungenügender Desinfektion eine pathologische Bakterienflora sich breit macht. Da auch noch durch die fehlende HCl dem Duodenum zum Teil die notwendige chemische Anregung entzogen wird und vielleicht dadurch eine mangelhafte Sekretion der Bauchspeicheldrüse (Hypochylia gastrica) eintritt, so ist es verständlich, daß man bei Hypaciden sehr häufig Darmsymptome in Form von Obstipationen und Diarrhoen findet.

Die HCl und Fermentproduktion des Magensaftes hängt von vier Momenten ab. 1. von der Menge der HCl-Bildner im Blute, 2. von der Beschaffenheit der Magendrüsen, 3. von der Innervation der Magenschleimhaut, 4. von der Konstitution.

Zu 1. Nach *Arnoldi* findet man bei An- und Subaciden konstant einen höheren Chlorgehalt des Blutserums als bei Peraciden. Wahrscheinlich hängt die HCl-Produktion des Magens von der Fähigkeit der Magenschleimhaut, das Angebot der im Blut vorhandenen Chlor- und Wasserstoffionen auszunützen, ab [*Leist*[15])].

Zu 2. Von den Erkrankungen der Magenschleimhaut kommen hier zwei in Betracht: Der chronische Katarrh bzw. die Atrophie der Schleimhaut und die sog. Achylia gastrica simplex (primäre Sekretionsschwäche des Magens). *Kuttner* bekämpft die Aufstellung der letzteren als eigenes Krankheitsbild mit wichtigen Argumenten, wogegen *Martius* eine angeborene oder auf dem Boden einer ursprünglichen Anlage entstandene primäre Sekretionsschwäche anerkennt. Für uns ist vor allem wichtig zu erkennen, ob eine primäre oder sekundäre Gastritis vorliegt. Subjektive Beschwerden und manifeste Nachteile für den Gesamtorganis-

mus können dabei solange fehlen, als die motorische Funktion des Magens normal bleibt und der Darm nicht erkrankt.

Zu 3. Funktionelle Störungen der Nn. vagi haben Veränderungen der HCl-Produktion zur Folge.

Zu 4. *Rudolf Schmidt*[16, 17]) wies häufig Subacidität und Achylie bei Individuen nach, die Bildungsfehler im Bereiche des Verdauungstraktes wie Lingua scrotalis und Lageanomalien des Kolon zeigten.

Fermentbefunde: Unter 10 Fällen von Achylie fehlte das Pepsinogen 6mal. Die Untersuchung darauf ist für uns deshalb von Bedeutung, weil das Vorhandensein desselben ein prognostisch gutes Zeichen darstellt.

Tabelle III. Magensaftmenge vor dem PF.

17 mal	nichts oder nur etwas Schleim.
10 „	bis 30 ccm
3 „	„ 40 „
2 „	über 70 „

Tabelle IV.

Magensaftmenge nach 20 Minuten

1 mal	bis 100 ccm
2 „	„ 150 „
1 „	„ 200 „
6 „	„ 250 „
5 „	„ 300 „
2 „	„ 340 „

Tabelle V.

nach $^3/_4$ Stunden ausgehebert.

3 mal	bis 100 ccm
4 „	„ 150 „
3 „	„ 200 „
1 „	„ 280 „

Nach 20 Minuten finden sich also unter 17 Fällen 14 mal Magensaftmengen von über 200 ccm, nach $^3/_4$ Stunden unter 12 Fällen 9 mit über 150 ccm.

Mikroskopisch-bakteriologische Befunde: Zahlreiche grampositive, zu Ketten angeordnete Stäbchen. Es sind das die sog. *Boas-Oppler*schen Bacillen, die *Lindemann*[18]) ebenfalls vorfand, auch wenn Hypochlorhydrie allein bestand. Milchsäure war in keinem unserer Fälle nachweisbar.

Anatomische Befunde: Trotz einwandfreier Technik außerordentlich häufig geringe Blutungen in Form von leicht sanguinolentem Mageninhalt.

Bevor wir zu den röntgenologischen Befunden übergehen, noch kurz einige Worte darüber, daß die Achylia gastrica, wenn sie mit Störungen der Darmverdauung (gastrogene Dyspepsie) einhergeht, auch die Pankreassekretion in Mitleidenschaft zu ziehen vermag. Dabei können Fettstühle vollständig fehlen, da, wie *Adolf Schmidt* (l. c.) nachwies, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, die von Gallenblasenerkrankungen ausgehen, mit Störungen der Fettverdauung, dagegen solche, die durch ein Magenleiden verursacht werden, Störungen der Fleischverdauung zur



Folge haben. Manche Autoren (*Groß*) behaupten sogar, daß die pankreatische Hypochylie eine regelmäßige Begleiterscheinung der Achylia gastrica sei. Über einen solchen Fall berichtet *Kauders*[19]):

Patient seit 5 Jahren an universellem Ekzem leidend, zeigt neben Hypacidität breiige Stühle, die Bindegewebe und massenhaft Muskelfasern enthalten. Auf Zufuhr von verdünnter HCl und bei fleischloser Ernährung Abheilen des Ekzems. Nach Aussetzen dieser Behandlung Rezidive. In diesem Falle liegt, wie *F. Kauders* glaubt, eine komplizierte dyspeptische Störung im Sinne einer Pankreashypochylie vor.

Tabelle VI. Röntgenbefunde des Magens.

Befund	
Hypersekretion	13 mal
Hyperperistaltik, immer gemeinsam mit Hypersekretion	5 „
Hypermotilität	7 „
Ptotisch elongierter Magen	8 „
Atonie, davon 4 mal vergesellschaftet mit ptotischer Elongation	5 „
Hypotonie, davon einmal vergesellschaftet mit ptotischer Elongation	3 „
Kaskadenmagen	1 „

Methodik: Ca. 6 Stunden vor der Durchleuchtung Einnahme einer Aufschwemmung von 60 g Barium sulf. puriss. Merck in 200 g Wasser. Nach dieser Zeit soll der normale Magen unbedingt leer sein. Nach Feststellung der 6 Stunden-Motilität wird eine Kontrastmilchspeise gereicht. Hierauf neuerliche Durchleuchtung.

Systematische röntgenologische Untersuchungen des Magens bei Ekzemen wurden, soweit ich die Literatur übersehe, noch nicht vorgenommen. An dieser Stelle möchte ich *Hitzenberger* und *Reich* von der I. med. Klinik (Prof. *Wenckebach*) für die erhobenen genauen röntgenologischen Befunde meinen herzlichen Dank aussprechen.

Obiger Tabelle ist zu entnehmen, daß wir vor allem sehr häufig (13 mal unter 32 Fällen) röntgenologisch einen vermehrten Magensaftfluß (Hypersekretion) nachweisen konnten. Die Frage nach der Entstehung eines solchen ist vielfach bereits studiert worden, trotzdem aber noch lange nicht geklärt, zum Teil sogar kontrovers.

Unter Hypersekretion versteht man einen Zustand, bei dem der Magen mehr Saft abscheidet als es der Norm entspricht (*Kuttner*). Man unterscheidet hauptsächlich zwei Arten von Hypersekretion. 1. die kontinuierliche, 2. die alimentäre oder digestive Hypersekretion. Eine reichliche Flüssigkeitsmenge darf man aber nicht ohne weiteres auf Hypersekretion beziehen, sondern es kann sich dabei entweder um Zurückhaltung von genossenen Flüssigkeiten oder um geschluckten Speichel, weiter um echtes Magensekret oder um Transsudation aus den Magengefäßen (sog. Verdünnungssekretion) und schließlich um Zurückströmen von Darminhalt handeln [*Fuld*[20])].

Die Hypersekretion stellt das Zeichen eines Reizzustandes dar, der entweder auf dem Vorliegen einer abnormen Irritation oder auf einer gesteigerten Reaktion der Gefäße gegen normalen Reiz beruht. Wir



halten es für möglich, daß der letztere Vorgang in unseren Fällen zutrifft, obwohl die Theorie der Verdünnungssekretion heute noch vielfach bekämpft wird. Eine Zurückhaltung der genossenen Flüssigkeit kommt nicht in Betracht, da röntgenologisch weder Stauungssymptome noch Spasmen gesehen wurden. Den Einwand, daß es sich um geschlucktes Sekret handle, können wir dadurch ausschalten, daß die Untersuchung sofort nach Verabfolgung der Bariumspeise erfolgte. Gegen Identifizierung der überschüssigen Flüssigkeit mit Magensekret spricht der Umstand, daß dieselbe nicht sauer, sondern fast ständig extrem hypacid war. Gegen ein Zurückströmen von Darminhalt nach der Bariumbreimahlzeit glauben wir uns deshalb wenden zu können, weil der Magensaft nach dem P.F. niemals gallig imbibiert war. Per exclusionem kommen wir daher zu der Annahme, daß die klinisch und röntgenologisch nachweisbare Hypersekretion bei Ekzemen mit Hypacidität als Folge einer Transsudation aus veränderten Gefäßen aufzufassen ist.

Die Tatsache, daß Hypersekretion auch bei hypaciden Magensaft auftreten kann, ist nicht ganz unbekannt. *Strauß*[21, 22]), weiter *Fleischer* und *Möller*[23]) berichten darüber, und glauben diese Befunde möglicherweise auch mit Verdünnungssekretion erklären zu dürfen. *Schlesinger*[24]) beobachtete, daß die Intermediärschicht im allgemeinen zwar der Acidität parallel geht, bei Anacidität aber zuweilen auffallend hoch ist.

Um die Größe der Hypersekretion und die dabei bestehenden Aciditätswerte zu bestimmen, ist es notwendig, nebeneinander die Röntgendurchleuchtung und die funktionelle Magenuntersuchung auszuführen. Beiden Methoden haften Vor- und Nachteile an. Bei der Ausheberung kann man schwer beurteilen, ob der ganze Mageninhalt gewonnen wurde. (Die Methoden zur Restbestimmung sind umständlich.) Auch gibt es eine Hypersekretion mit beschleunigter Magenentleerung. Die Höhe der Intermediärschicht im Röntgenbilde gibt aber auch nur eine approximative Vorstellung von der Größe der Sekretmenge. Bekanntlich bezeichnet man eine 1 Querfinger hohe Schicht als die obere Grenze der Norm. *Schlesinger* ist der Meinung, daß 20 ccm Flüssigkeit schon gut wahrnehmbar sind, 10 ccm dagegen noch nicht. *Holzknecht* und *Fujinami* messen die Größe der Magensaftsekretion vor dem Röntgenschirm mit Hilfe des *Kästle*schen Kapselpaares.

Obwohl nach *Kaufmann* und *Kienböck* [zit. nach *Aßmann*[25])] die Magenperistaltik keine besonders regelmäßigen Beziehungen zu den Säurewerten des Magens haben soll, geben fast alle Autoren an, daß bei Hyperacidität im allgemeinen eine rege Peristaltik besteht. Wir fanden in 5 Fällen bei Hyp- und Anacidität Hyperperistaltik immer vergesellschaftet mit Hypersekretion. Einen ähnlichen Befund erhob auch *Dietlen*[26]). Seiner Meinung nach stimmt diese Beobachtung sehr



gut mit der bekannten beschleunigten Entleerung des achylischen Magens überein. *v. Tabora* findet nach Salzsäurezusatz zu Wismutbrei eine lebhafte Verzögerung der Peristaltik und eine deutlich verzögerte Magenentleerung.

Die Motilität fanden wir in 7 Fällen, häufig in denselben, wo wir Hypersekretion feststellten, beschleunigt. Die Hypermotilität beruht bekanntlich darauf, daß die An- und Subacidität den Duodenalreflex nicht hervorruft und daher eine beschleunigte Entleerung zur Folge hat. *Demuth*[27]) fand, daß bei Anacidität die Entleerungszeit von Eiweiß und Fett normal, von Kohlenhydrate dagegen beschleunigt ist.

Ein ptotisch elongierter Magen fand sich 8 mal, darunter relativ oft hochgradige Ptosen bisweilen bis zur Symphyse reichend. Die Entleerungszeit braucht bei der Gastroptose nicht verzögert zu sein, sie ist sogar bei gleichzeitiger Atonie, wie auch wir fanden, nicht selten etwas vermehrt [*Faulhaber*[28])].

Von der Gastroptose grundsätzlich verschieden, aber sehr häufig mit ihr vergesellschaftet ist die Atonie resp. Hypotonie des Magens, die wir ebenfalls 5- resp. 3 mal nachweisen konnten.

Ein weiterer Befund betrifft eine Neurodermitis bei einem „reitenden Kaskadenmagen" (*Laurell*). Dieser kam durch extrastomachale Einwirkungen (die gasgefüllten Schlingen buchteten die Hinterwand des Magens nach vorn und oben ein) zustande. Nach *Schmidt*[29]) ist diese Magenform keine zufällige, sondern konstitutionell bedingt und geht häufig mit funktionellen Störungen der Magensekretion und -motilität einher.

Von den bekannten röntgenologischen Zeichen einer einfachen *Achylie* des Magens, die 6 mal in unserem Material vorkommt, fanden wir offenstehenden Pylorus, beschleunigte Magenentleerung, schnelle und zusammenhängende Füllung des Duodenums und des Dünndarms.

Tabelle VII. Röntgenologische Befunde des Darmes:

Befund	
2 × Makrosigma	bei klinisch schwerer Obstipation
Kolon transversum in Schlingenform bis zur Symphyse reichend	bei klinisch schwerer Obstipation

Nicht selten findet man bei Ekzemen normale Aciditätswerte und auch sonst einen normal funktionierenden Magen; dagegen kann man bei darauf gerichteter Untersuchung manchmal funktionelle oder anatomische Störungen im Bereiche des Darmes, besonders des Dickdarmes, nachweisen. *Ehrmann*[4]) fand nicht nur außerordentlich häufig chronische Obstipation und Darmatonie bei Ekzemen, er beschreibt auch in seiner Arbeit über toxische und autotoxische Dermatosen[2]) folgende interessante Fälle: Tbc. des proc. vermiformis mit Stenosierung und Narbenbildung bei einem chronischen Ekzem. Die operative Entfer-

nung des Wurmfortsatzes befreite den Kranken für 2 Jahre von seinem Hautleiden, bis das Wiederauftreten der Darmtuberkulose ein Wiederaufflammen des Ekzems zur Folge hatte. Bei einer rezidivierenden Neurodermitis bestanden Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals, die man sich solange nicht erklären konnte, bis einmal mit dem Stuhle Scolices abgingen. Nach Behandlung der Helminthiasis heilte das Ekzem vollständig ab. In einem weiteren Falle beschreibt *Ehrmann* bei einer Puella publica neben Ekzem hochgradige Obstipation infolge einer schwereren gonorrhoischen Mastdarmstriktur. Genügende Dilatation derselben verschaffte der Kranken für einige Zeit Ruhe; mit Wiederauftreten der Striktur stellte sich das Hautleiden wieder ein. Schließlich sah *Ehrmann* Heilung einer Neurodermitis nach operativer Entfernung einer chronisch entzündeten Appendix.

Diesen Befunden können wir folgende hinzufügen: Chronische Ekzeme mit schwerer Obstipation bei Makrosigma und ein andermal bei einem bis zur Symphyse herabreichendem Colon transversum. In diesen Fällen dürfte es wohl infolge der anatomischen Störungen zu abnormen Zersetzungen gekommen sein.

Schließlich konnten wir unter jenen Kranken, die normale Salzsäurewerte des Magens und einen röntgenologisch normalen Magenbefund darboten, einmal eine chronische Blinddarmreizung, 4 mal schwere Obstipation abwechselnd mit Diarrhoen und 1 mal eine Gärungsdyspepsie mit sauern Stühlen nachweisen.

Hämatologische Befunde: In 6 untersuchten Fällen waren die Werte für eosinophile Zellen 4 mal erhöht (5,2—11%), die für Monocyten 5 mal (7—9,8%).

Wir kommen nun zur Erklärung der Wechselbeziehungen zwischen dem Ekzem und den beschriebenen Erkrankungen des Magen-Darmtraktes.

Ehrmann[6]) stellt sich vor, daß atypische Abbauprodukte der Nährstoffe, entstanden durch fehlerhafte Verdauung oder Bakterienzersetzung im Darme oder durch Störungen im intermediären Stoffwechsel, weiter Körper, die infolge von Veränderungen im innersekretorischen Chemismus gewisser Blutdrüsen nicht genügend abgebaut werden, in die Gefäße des Papillarkörpers gelangen, daselbst diese zur Transsudation anregen, die sensiblen Haut- und Gefäßnerven irritieren und so die pathologische Ursache für *Pruritus* und *Urticaria factitia*, die Begleiter fast jeden Ekzems, abgeben, sobald noch ein Reiz durch eine äußere mechanische Einwirkung hinzutritt. Die Intoxikation führt zu einer Sensibilisierung des Hautorgans und bedarf zum Ausbruch des Ekzems nur noch des Kontaktes mit einem geringfügigen Reizmittel (*Spiethoff*). Bis heute ist es aber trotz mehrfach darauf gerichteter Untersuchungen (*Bulkley*, *Spiethoff*, *Broc*[9]), *Desgrez* und *Aurignac*, *White*) nicht gelungen, das Krankheit bringende Agens chemisch darzustellen.

Wenn auch die Annahme wohl begründet ist, daß in der Mehrzahl der Fälle die abnormen Stoffwechselprodukte die Ursache für die Entstehung der Ekzeme sind, so ist es trotzdem möglich, daß in manchen Fällen die Veränderung in der Säuresekretion sekundär, die Haut-



erkrankung aber primärer Natur ist. Das Hautorgan hat, wie jetzt allgemein angenommen wird, wichtige innersekretorische Aufgaben zu erfüllen. (Esophylaxie nach *Hoffmann*), die zum Teil auf dem Wege des Stoffwechsels vor sich gehen. *Jamada*[30]) konnte bei Dermatosen, bei denen eine große Hautfläche zutage lag, eine auffallende Verminderung der freien HCl des Magens nachweisen. Diese Tatsache könnte man mit einem geänderten Chlorstoffwechsel infolge der pathologischen Sekretion im Bereiche der epidermisentblößten Hautflächen und dem dabei verminderten Angebot von im Blut vorhandenen Chlorionen an die Magenschleimhaut erklären. *Puntoni*[31]) berichtet über schädliche Einflüsse auf die Magen- und Darmschleimhaut durch Unterdrückung der Hautfunktion z. B. durch Firnissen. Mit *Spiethoff* (l. c.) möchte ich daher annehmen, daß in manchen Fällen Störungen im Stoffwechsel der Haut eine fehlerhafte innere Sekretion mit Rückwirkung auf Teile des Organismus, unter anderem auch auf den Magen-Darmtrakt zur Folge haben kann.

Schließlich möchte ich mit aller Reserve und ganz kurz auf einige Tatsachen hinweisen, die vielleicht einen Fingerzeig für eine, wenn auch seltenere Ursache des Ekzems bei gleichzeitiger Anacidität, abgeben könnten. Dabei sind diese nicht voneinander abhängig, sondern beide auf der Basis einer konstitutionellen Organminderwertigkeit als Ausdruck einer Störung im vegetativen Nervensystem entstanden. Man findet, wie *Schmidt*[16]) zuerst nachwies, in manchen Fällen als Zeichen dieser Störung, folgenden Symptomenkomplex: Ekzem, An- oder Subacidität, Bradykardie. *Bertelli*, *Falta* und *Schweeger*[32]) fanden bei pharmakologisch gesteigertem Tonus des parasympathischen Nervensystems eine temporäre Vermehrung der mononukleären und eosinophilen Zellen. Mit diesem scheinbar für Tonuserhöhung in parasympathischen Nervensystem charakteristischen Blutbilde haben die von uns erhobenen Befunde (Monocytose, Eosinophilie) eine auffallende Ähnlichkeit. Damit würde auch übereinstimmen, daß das Asthma bronchiale, das man bekanntlich häufig bei Ekzemen findet, auf einem Überwiegen des Vagustonus beruhen soll [*Müller*[33])]. In diesem Zusammenhange wäre auch der Dermographismus zu erwähnen, der auf gesteigerte Erregbarkeit der Hautgefäße bei Störungen im vegetativen Nervensystem zurückgeführt wird. Zum Schluß weise ich noch darauf hin, daß bereits eine mäßige Reizung des Vagus eine verstärkte Peristaltik des Magens zur Folge hat.

Therapie: Im folgenden sollen die Grundzüge der Therapie bei Ekzemen aus inneren Ursachen, die auf unserer Abteilung in Geltung sind, dargelegt werden. Um rasch den Patienten von seinem Leiden zu befreien, wird mit einer äußeren symptomatischen Behandlung — Umschläge, Salbenapplikationen, Röntgenbestrahlung — je nach dem

vorliegenden Stadium begonnen. Wenn es der Fall erfordert, werden auch operative Eingriffe (Appendektomie, Dehnung einer Striktur, Wurmabtreibung usw.) vorgenommen. Mangelhafte Gebisse werden in Ordnung gebracht, die Darmtätigkeit geregelt.

Müssen wir auf Grund der klinisch-chemisch und röntgenologischen Untersuchung eine Magenerkrankung annehmen, so versuchen wir zu entscheiden, ob eine chronische Gastritis oder eine funktionelle Störung vorliegt. Im ersten Fall ist die Ursache der Gastritis aufzudecken und zu bekämpfen (Alkoholabusus, Verschlucken von purulenten Nasen-Rachensekret, Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, weiter ungewöhnlich grobe Kost, hastiges Essen, schlechtes Gebiß, Tuberkulose). Daneben wird eine Schonungskost notwendig sein.

Bei funktionell Anaciden schreiben wir eine Diät, die der Hypermotilität des Magens und den gastrogenen Darmstörungen entgegenwirkt, vor: häufige aber kleine Mahlzeiten und ebensolche Flüssigkeitsaufnahmen. Folgende Speisen verbieten wir: Schwarzbrot, cellulosereiche Nahrungsmittel, wie rohes Obst, Kraut, Gurken, ferner Germspeisen.

Bei Subacidität geben wir, wenn der Drüsenapparat noch bis zu einem gewissen Grade erhalten und der Säureproduktion fähig ist, 10 Tropfen acid. hydrochlor. dilut. eine Viertelstunde vor der Mahlzeit. Bei ausgesprochener Subacidität, wo fast keine Säure mehr abgeschieden wird und bei Anacidität muß man durch große und lange Zeit konsequent gegebene Salzsäure-Pepsingaben, die im Magensaft fehlende Säure und das Pepsinferment ersetzen.

Bei der sog. konstitutionellen Achylie soll man nach *Schmidt*[15]) weniger den Magen als den Gesamtorganismus behandeln (Liegekur, Gebirgs- und Seeaufenthalt).

Wichtig ist, daß manchmal eine paradoxe Intoleranz gegen saure Speisen und gegen eine Salzsäuretherapie besteht. In diesen Fällen wirkt Natrium bicarb. äußerst günstig.

Schließlich geben wir, auch wenn neben der gastrogenen Achylie eine solche des Pankreas nicht nachgewiesen werden kann, neben dem Salzsäure-Pepsinpräparat, aber zeitlich getrennt, Pankreon, da nach *Bönheim*[34]) Darreichung desselben eine deutliche Zunahme der Aciditat bewirkt.

Die Hypersekretion behandeln wir symptomatisch mit einer Kost, die die Abscheidung der Saftmenge herabsetzt und die motorische Tätigkeit des Magens nicht steigert. Je feiner verteilt eine Speise ist, desto geringer ist ihre Wirkung auf die Motilität und Sekretion des Magens. Anregende Stoffe, wie Kaffee, Bouillon, scharf gewürzte Speisen, pikante Saucen usw. streichen wir aus dem Speisezettel. Leichter Tee und Fett in Form von Fettmilch oder Butter wirken dagegen



hemmend auf die Magensäftsekretion. Medikamente kann man meist entbehren.

Bei Hypermotilität wirken HCl-Gaben sehr gut.

Bei Ptose und Atonie versuchen wir, weil allein wirksam, eine Mastkur durchzuführen. Rein symptomatisch geben wir häufige aber kleine Mahlzeiten von hachiertem Fleisch, Gemüsepüree usw. Nach dem Essen sollen sich die Patienten auf die rechte Seite legen. Der Stuhlgang ist zu regeln.

Mit dieser kombinierten Therapie erreichten wir fast in allen Fällen eine weitgehende, ziemlich langanhaltende, subjektive und objektive Besserung des Krankheitszustandes, während wir bei einer rein symptomatischen äußeren Behandlung außerordentlich bald Rezidive sahen.

Zusammenfassung:

1. Unter 32 Fällen von Neurodermititis fehlte freie HCl 10mal gänzlich, 13mal war sie stark, 6mal mäßig verringert und nur in 4 Fällen normal.

2. Die Magensaftmengen sind in $^{2}/_{3}$ aller Fälle vermehrt.

3. Mikroskopisch finden sich im Rückstand des P.F. zahlreiche grampositive, zu Ketten angeordnete Stäbchen bei Fehlen von Milchsäure (*Boas-Oppler*sche Bacillen).

4. Röntgenologische Magenbefunde: 13mal vermehrter Magensaftfluß (Hypersekretion), 5mal Hyperperistaltik, 7mal Hypermotilität, 8mal ptotisch elongierte Mägen, 5mal Atonie, 3mal Hypotonie, 1mal Kaskadenmagen.

Die Hypersekretion beruht möglicherweise auf einer Verdünnungssekretion.

5. Röntgenologische Darmbefunde: Makrosigma bei klinisch schwerer Obstipation. Bis zur Symphyse herabreichendes Colon transversum bei gleichem klinischen Befund.

In diesen Fällen dürfte es infolge der anatomischen Störungen zu abnormen Zersetzungen des Darminhaltes gekommen sein.

6. Nachweis von schweren Obstipationen, Gärungsdyspepsie und chronischer Blinddarmreizung in einigen Fällen von Ekzem, wo der Magen- und Darmtrakt röntgenologisch einen normalen Befund zeigte.

7. Blutbild: In 6 untersuchten Fällen 5mal ausgesprochene Monocytose, 4mal Eosinophilie.

8. Erklärungsversuche über das Zustandekommen von Ekzemen bei gleichzeitigen Störungen im Bereiche des Magen-Darmtraktes.

a) Ungenügend abgebaute Produkte der Nahrungsmittel gelangen in die Gefäße des Papillarkörpers und erzeugen daselbst eine Transsudation (*Ehrmann*).



b) Störungen im Stoffwechsel der Haut.

c) Störungen im vegetativen Nervensystem.

9. Therapie: I. Symptomatische Behandlung, II. diätetische und medikamentöse Behandlung; a) Unterscheidung, ob Gastritis oder funktionelle Störungen des Magen-Darmtraktes vorliegen; bei letzteren, ob der Magen einer Salzsäureproduktion noch fähig ist oder nicht; b) Untersuchung auf Pankreasachylie.

Literatur.

[1]) *Ehrmann*, Ekzem, Lehrbuch der Hautkrankheiten von Rieke 1920. — [2]) *Ehrmann*, Toxische und autotoxische Dermatosen. Wien. med. Presse 1903. — [3]) *Ehrmann*, Zur Therapie der Hautkrankheiten intestinalen Ursprungs. Österr. Ärztezeit. 1907; Derm. Gesellschaft 1907. — [4]) *Ehrmann*, Wien. Dermat. Ges.; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **87**, 438. 1907. — [5]) *Ehrmann*, Über den Zusammenhang von Pruritus, Dermographismus, Dermatitis lichenoides pruriens sowie der Lichtsensibilisierung der Haut mit visceralen und gastrointestinalen Störungen. Dermatol. Zeitschr. **25**. 1918. — [6]) *Ehrmann*, Über den Zusammenhang der Neurodermitis mit Erkrankungen des Verdauungstraktes und Störungen der inneren Sekretion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **138**. 1922. — [7]) *Spiethoff*, Beitrag zu den bei dem Pruritus, den Erythemen und der Urticaria vorkommenden inneren Störungen mit besonderer Berücksichtigung des Gastrointestinalkanals. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **90**. 1908. — [8]) *Spiethoff*, Magen-Darmstörungen bei Haut und Schleimhauterkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1912, Heft 18. — [9]) *Ahlendorff*, Beitrag zu den bei Pruritus, den Erythemen und der Urticaria vorkommenden inneren Störungen mit besonderer Berücksichtigung des Gastrointestinaltraktes. Inaug.-Diss. Jena 1910. — [10]) *Lier* und *Porges*, Dermatosen und Anacidität. Wien. klin. Wochenschr. 1913, Heft 48. [11]) — *Waller*, Beitrag zur Ätiologie des Ekzems. Referat im Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, Heft 5/6, S. 269. — [12]) *Sahli*, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. Bd. II/2, 2, S. 1405. 1920. — [13]) *Kuttner*, Störungen der Sekretion in spez. Pathologie und Therapie innerer Erkrankungen, Kraus-Brugsch **5**. 1921. — [14]) *Schmidt, Adolf*, Erkrankungen des Pankreas in Kraus-Brugsch **6**. 1902. — [15]) *Leist*, Über Wechselbeziehungen zwischen Blutbeschaffenheit und HCl-Sekretion des Magens. Wien. Arch. f. inn. Med. **2**, Heft 3. 1921. — [16]) *Schmidt, Rudolf*, Über konstitutionelle Achylie. Med. Klin. 1912, Heft 15. — [17]) *Schmidt, Rudolf*, Klinik der Magen- und Darmkrankheiten 1916. — [18]) *Lindemann*, Zur Bakteriologie des Magens und des Darmes. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstör. **1**, Heft 4, Nr. 28. 1910. — [19]) *Kauders, F.*, Ein Fall von chronischem Ekzem, verursacht durch dyspeptische Störungen. Wien. med. Wochenschr. 1921, Heft 37, S. 1602. — [20]) *Fuld*, Prüfung der digestiven Tätigkeit des Magens hinsichtlich Sekretion, Motilität, Resorption. In Kraus-Brugsch **5**. — [21]) *Strauss, H.*, Klinische Studien über Magensaftfluß. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **12**, Heft 1. 1903. — [22]) *Strauss, H.*, Zur Ätiologie der digestiven Hypersekretion. Internat. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstör. **1**, Heft 2. 1910. — [23]) *Fleischer* und *Möller*, Zur Beurteilung der Entstehung der Superacidität des Magens. Med. Kl. 1908. **37**. — [24]) *E. Schlesinger*, Die Röntgendiagnostik der Magen- und Darmkrankheiten 1917. — [25]) *Assman*, Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen 1921. — [26]) *Dietlen*, Verhandl. d. Deutschen Röntgen-Gesellschaft **7**. 1911. — [27]) *Demuth*, Motilitätsprüfungen mit Eiweiß,



Fetten und Kohlenhydraten am kranken Magen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, Heft 5/6. 1921. — [28]) *Faulhaber*, Die Röntgendiagnostik der Magenkrankheit. Samml. zwangl. Abh. a. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. **4**, Heft 1. 1922. — [29]) *Schmidt, Rudolf*, Zur Klinik atypischer Magenformen. Med. Klin. 1921. — [30]) *Jamada*, Über die Beziehungen des Magensaftes zu verschiedenen Hautkrankheiten. Nach Ref. Dermatol. Zeitschr. **20**. 1913. — [31]) *Puntoni*, Die Störungen der Hauttätigkeit als Ursache für Magen- und Darmläsionen. Nach Ref. Dermatol. Wochenschr. **58**, 702. 1914. — [32]) *Bertelli, Falta* und *Schweeger*, Arch. f. klin. Med. 1910. — [33]) *Müller, L. R.*, Das vegetative Nervensystem 1920. — [34]) *Bönheim*, Über den Einfluß von Blutdrüsenextrakten auf die Magensaftsekretion. Arch. f. Verdauungskrankh. **25**, Heft 1/2. 1920.

(Aus der Universitätsklinik für Syphilidologie und Dermatologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *E. Finger*].)

Über eine eigenartige Epitheliose (Epitheliosis acneiformis).

Von

Dr. **Herbert Planner** und Dr. **Maximilian Straßberg,**

Assistenten der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Mai 1922.)

Frau Marie S., landwirtschaftliche Hilfsarbeiterin, wurde am 5. I. 1921 unter Journ.-Nr. 520 (Zimmer 76) auf die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Der jetzt 53jähr. Vater der Pat. ist gesund, die Mutter starb vor 25 Jahren, 23 Jahre alt, an „Gicht". Hautkrankheiten wurden in der Familie nicht beobachtet, nur ein jüngerer Bruder der Pat. wurde wegen eines Ausschlags im Gesicht an einer Wiener Abteilung mit Injektionen behandelt.

Pat. hat an Kinderkrankheiten nur Röteln durchgemacht. In die Jahre 1907 bis 1913 fallen fünf normale Geburten; die Kinder sind bis auf das jüngste, welches, 16 Monate alt, an einer Lungenentzündung starb, am Leben und gesund. 1914 Abortus im dritten Monat, 1915 Abortus im zweiten Monat. Bei diesem letzten Abortus starker Blutverlust und nur langsame Erholung.

Seit dem 12. Lebensjahr litt Pat. wiederholt an Furunkeln, die an den Extremitäten und am Stamm lokalisiert, in wechselnder Zahl und Größe entstanden und in der Regel in häuslicher Pflege abheilten; nur einmal wurde Pat. wegen eines besonders großen Abscesses am Rücken in einem Spital operiert. Die Pausen zwischen den einzelnen Attacken betrugen oft mehrere Jahre; so traten in den Jahren 1908—1915 nur kleinere Furunkel selten auf und 1917—1919 war Pat. ohne Erscheinungen. 1919 erneutes Auftreten reichlicher Furunkel, die seither in stetem Kommen und Gehen bis heute bestehen.

Über die kleineren, später zu beschreibenden Efflorescenzen befragt, erklärt Pat., daß die Wimmerln seit Kindheit bestehen und daß ihr die Härte derselben stets auffiel, als wüchsen kleine Steine auf ihr. Das Auftreten derselben wird von Pat. mit kleinen Ritzern, die sie sich beim Arbeiten zuzog, in Zusammenhang gebracht; sie werden spärlicher oder schwanden, wenn die Art der Arbeit keine Gelegenheit zu kleinen Verletzungen bot, waren zahlreich, insbesondere während des Sommers, wenn die Haut beim Getreideschneiden oder bei Heuarbeiten durch die Halme geritzt wurde. Jucken bestand nie.

Status praesens: Die 33jährige mittelgroße Pat. macht den Eindruck blühendster Gesundheit. Sie ist von kräftigem Knochenbau und besonders gut entwickelter Muskulatur und zeigt einen recht reichlichen, doch keineswegs abnorm scheinenden Panniculus adiposus. Das Körpergewicht betrug 81 kg bei der Aufnahme und stieg während des Spitalaufenthaltes auf $89^1/_2$ kg. Im Gesichte finden sich wie bei Rothaarigen so häufig zahlreiche Epheliden. Albumen und Saccharum



im Harne negativ; ebenso der an der Klinik *Chvostek* erhobene interne Organbefund. WaR. negativ.

An der Haut des Stammes, der oberen und unteren Extremitäten, u. zwar in annähernd gleicher Weise an den Beuge- und Streckseiten, finden sich zahlreiche, seltener in Gruppen stehende, meist ganz regellos disseminierte Efflorescenzen, Knötchen, deren Größe zwischen der eines Hirsekorns, Stecknadelkopfs oder einer Linse schwankt. Die kleinsten Knötchen liegen fast im Niveau der Haut oder überragen dasselbe nur ganz wenig, die größeren sind etwas prominenter und stellen sich als leicht plateauartig elevierte Gebilde mit steil ansteigenden Rändern dar. Ihre Basis ist rund, die Konsistenz von ziemlicher Derbheit. Die Farbe ist eine rote

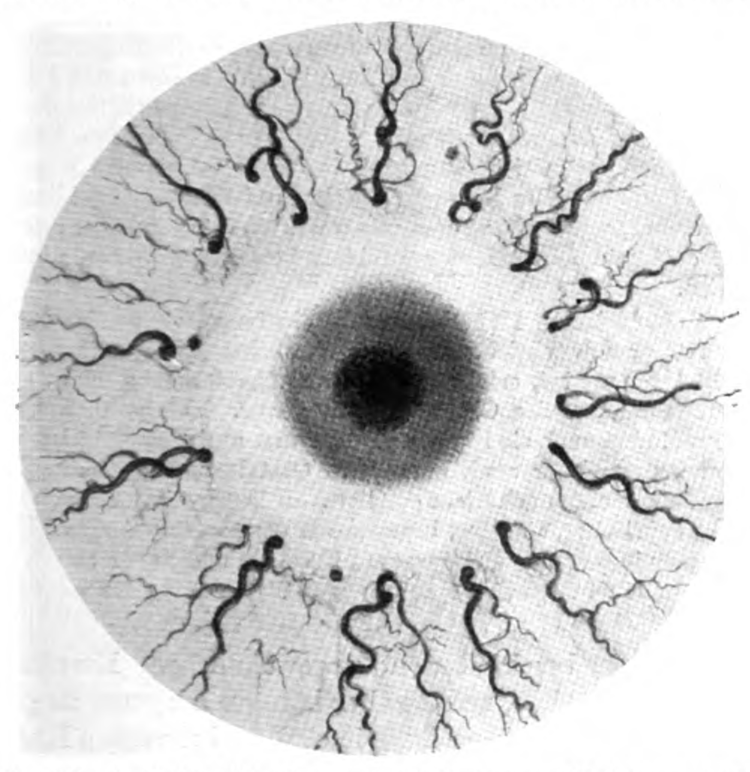


Abb. 1. Hautmikroskopisches Bild eines etwa unterlinsengroßen Knötchens vom Oberschenkel, den zentralen Hornpfropf, umgeben von einer anämischen Zone, und radiärgestellte, reichliche Gefäßschlingen zeigend (Hautmikroskop von Zeiß, Ok. Nr. 4).

und wechselt von ganz blaßrosa Tönen an den kleinsten Knötchen bis zu stellenweise recht lebhafter Rötung an den größeren. Schon an den kleinsten Knötchen ist im Zentrum ein Pünktchen wahrnehmbar, das im weiteren Verlauf bis zu stecknadelkopfgroßen Scheibchen von gelbbrauner, oft auch dunklerer Farbe wächst und so zu einer deutlichen Differenzierung zwischen Peripherie und Zentrum führt. Dieses im Niveau der übrigen Knötchen liegende, ungemein festhaftende Scheibchen erinnert seinem ganzen Aussehen nach an die Schorfe der Acne varioliformis oder auch der papulonekrotischen Tuberkulide und macht nur einen weniger massigen, oberflächlicheren Eindruck. Haben die zentralen Scheibchen eine gewisse Größe erreicht, so fällt eine Farbendifferenz zwischen der Mitte und dem Rand auf; die Mitte erscheint dunkler gefärbt und ist von einem hellgelbbraunen Ring umgeben. Was die Größenverhältnisse betrifft, so ist das zentrale Scheibchen etwa halb so groß wie das ganze Knötchen.

Neben diesen kleinen Knötchen finden sich gleichfalls ganz regellos über Stamm und Extremitäten verteilt eine große Zahl größerer Affekte: Einmal furunkelartige Bildungen, die von Heller- bis über Kronenstückgröße die Haut flachkuppenförmig vorwölben, akut-entzündliche Rötung und in der Mitte einen gelbgrünlich gefärbten, festhaftenden Pfropf zeigen. Dann aber auch Krankheitsherde von runder oder ovaler Form, die die bedeutende Größe eines Fünfkronenstückes, ja sogar einer Kinderhandfläche erreichen. Dieselben überragen das Hautniveau um $^1/_2$—1 cm und stellen ausgedehnte, plateauartige Bildungen dar, die aus einem verhältnismäßig schmalen, steil ansteigenden, hellroten oder auch lividen Rand und einem mächtigen, grünbraunen, festhaftenden, zentralen Schorf bestehen. Die Zahl der kleineren, furunkuloiden Abscesse beträgt etwa 15—20, die der größeren 5—7, wobei die größten an der linken Mamma und am Rücken etwas oberhalb der Taillenfurche sitzen. Diese Abscesse und Nekrosen finden sich nun in allen Stadien der Entwicklung oder Rückbildung. Sind die Nekrosen abgestoßen, so haben wir tiefgreifende Geschwüre vor uns, deren Basis teils mit bräunlichgrünen Gewebsfetzen bedeckt, teils rein granulierend ist, an zwei Stellen auch bereits durch üppige Granulationen das Hautniveau überragt. Der Rand der Geschwüre ist braun oder blaurot, kaum infiltriert, manchmal sogar recht matsch und etwas überhängend oder unterminiert, wodurch eine entfernte Ähnlichkeit mit einem perforierten Skrophuloderm hervorgerufen wird.

Das durch die kleinsten Knötchen sich darbietende, einförmige Krankheitsbild, das durch die eben beschriebenen, größeren, die Szene beherrschenden Affekte zu einem recht bunten wird, erfährt eine weitere Bereicherung durch eine große Zahl von Narben wechselnder Größe und Aussehens. Heller-, fünfkronenstück- und darüber groß, sind auch sie regellos über Stamm und Extremitäten verstreut, haben rundliche, ovale oder auch bandartige Gestalt und sind im allgemeinen von glatter Oberfläche oder auch leicht gefältelt. Sie liegen teils im Niveau der Haut oder sind etwas deprimiert, einzelne, besonders in der Prästernalgegend keloidartig eleviert. Sie sind pigmentlos. Bei genauem Zusehen sind außer diesen massigen Narben auch zahlreiche, etwa linsengroße, runde Stellen mit ganz zarter Atrophie erkennbar.

Angesichts des beschriebenen ungewöhnlichen Krankeitsbildes war es zunächst unmöglich, zu einer bestimmten Diagnose zu gelangen; ja sogar für eine vorläufige Einteilung in eine der bekannten Krankheitsgruppen mochte man sich schwer entschließen.

Die reichlichen, schon bei flüchtiger Betrachtung die Aufmerksamkeit fesselnden Abszesse und furunkelartigen Bildungen ließen zunächst an eine in die Gruppe der *Pyodermien* einzureihende Erkrankung denken. Tatsächlich wurden ja auch bei wiederholten mikroskopischen Untersuchungen des durch Punktion kleinerer Abscesse gewonnenen Eiters stets Staphylokkoken nachgewieen und dieser Befund durch das Kulturverfahren bestätigt, unzweifelhaft handelte es sich um Staphylococcus pyogenes aureus. Der Anteil, der demselben in der Pathogenese des Prozesses zukommen dürfte, soll später ausführlicher erörtert werden. Bei der Besprechung der klinischen Differentialdiagnose möchten wir nur bemerken, daß gegen eine Einteilung des vorliegenden Krankheitsbildes in die Gruppe der Pyodermien (Furunkulose, Karbunkel), vor allem das Vorhandensein der kleinsten Knötchen zu sprechen schien.



Zwar begegnen wir auch bei Staphylokokkenerkrankungen der Haut mitunter sehr polymorphen Krankheitsbildern, indem Furunkeln einerseits, Follikulitiden und Impetigines andererseits zusammen vorkommen. Das

Abb. 2

klinische Bild kann sich dann wie in unserem Falle aus ganz minimalen, oberflächlichen Läsionen und Krankheitsherden von bedeutender Größe zusammensetzen.



Was die großen, furunkel- und karbunkelartigen Bildungen betrifft, so bot bei weitgehender klinischer Ähnlichkeit immerhin die *geringe Akuität* ein gewisses Unterscheidungsmerkmal gegenüber den abszedierenden und nekrotisierenden Pyodermien. Der Verlauf war vielfach ein recht torpider, die Schmerzhaftigkeit eine verhältnismäßig sehr geringe; das Allgemeinbefinden war nicht im geringsten alteriert, so daß Pat., während der Entwicklung und des Bestandes großer Abscesse in ihrer Beweglichkeit kaum behindert, verschiedene häusliche Arbeiten verrichten konnte. Auch die Eitermengen, die sich nach Incision oder spontan entleerten, waren geringe und traten gegenüber den nekrotisierenden Vorgängen ziemlich in den Hintergrund. Besonders in die Wagschale fiel aber, daß die kleinen Efflorescenzen unseres Falles mit ihren wohl ausgeprägten klinischen Merkmalen sich leicht, fast auf den ersten Blick, von den oberflächlichen Pyodermien abtrennen lassen, eine Verwechslung mit Follikulitiden oder Impetigoformen von vornherein ausgeschlossen war. So mußte vor allem mit Rücksicht auf die kleinsten, knötchenförmigen Efflorescenzen, die nicht nur einen sehr wesentlichen Bestandteil des Krankheitsbildes ausmachten, sondern wohl auch den Beginn, die ersten Phasen des Prozesses veranschaulichten, von einer Subsumierung unter die Pyodermien Abstand genommen werden. Daß wir trotzdem den Staphylokokken wenigsten für den weiteren Verlauf der Krankheit, so insbesondere für die Entwicklung der größeren furunkuloiden Absceßchen und Abscesse eine gewisse Bedeutung zuerkennen möchten, wurde schon oben ausgesprochen.

In zweiter Linie wurde an eine *Acne varioliformis* gedacht, mit deren Efflorescenzen die kleinen Knötchen mit ihren zentralen, festhaftenden, braungelben Schorfen unleugbare Ähnlichkeit aufwiesen. Abweichungen von der typischen Lokalisation bei Acne varioliformis in dem Sinne, daß neben Stirn und Gesicht auch Brust und Rücken befallen waren, sind in der Literatur mehrfach beschrieben [*Boeck*[1]), *Touton*[2]), [3]), *Fox*[4]), *Little*[5])], ebenso finden wir außer den typischen Knötchen auch größere Krankheitsherde erwähnt, so ven *Boeck* turgeszierende *Plaques* und Elevationen. Auch betont *Fox* in seinem Fall die Größe der Narben am Stamm und *Pringle* hebt in der Diskussion zu dem Falle von *Little* die Ausdehnung der Krankheitserscheinungen hervor. Es wäre also die Annahme einer atypisch lokalisierten Acne varioliformis, bei der manche Efflorenscenzen eine Weiterentwicklung in die geschilderten

[1]) *Boeck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1889. S. 37.

[2]) *Touton*, D. D. G. III. Kongr.-Ber. 1891.

[3]) *Touton*, D. D. G. VI. Kongr.-Ber. 1899.

[4]) *Fox*, Verhandl. d. royal soc. of med. vom 18. III. 1909, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 97, S. 351.

[5]) *Little*, Royal soc. of med. 16. X. 1913, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 117, S. 718.



furunkelartigen Abscesse erfuhr, nicht a priori abzulehnen gewesen. Immerhin gab es schon klinisch einige Momente, die dieser Auffassung widerstrebten. Ganz abgesehen davon, daß die Größe der Abscesse einen Unterschied gegenüber den angeführten Beobachtungen der Autoren bei Acne varioliformis bildete, so muß auch die Lokalisation der Krankheitserscheinungen unseres Falles selbst gegenüber den generalisierten Acne-varioliformis-Fällen *Boecks und Toutons* als ungewöhnlich bezeichnet werden. Insbesondere ist es auffallend, daß neben der großen Zahl von Efflorescenzen an Stamm und Extremitäten die Lieblingslokalisation der Acne varioliformis, Gesicht, insbesondere Stirnhaargrenze, völlig frei von Erscheinungen waren. Schließlich boten bei genauerer Betrachtung auch die Knötchen unseres Falles gewisse Unterschiede gegenüber der Acne varioliformis dar. Einmal schienen sie oberflächlicher und der zentrale Schorf zarter und vielfach heller gefärbt als die dunkelbraunen Schorfe der Acne varioliformis, wie auch die Farbe der ganzen Efflorescenzen eine weniger intensive war. In Übereinstimmung mit dem Eindruck ihres oberflächlicheren Sitzes finden wir auch die Abheilung in unserem Falle an den kleinsten Knötchen mit einer Restitutio ad integrum, in den größeren mit ganz zarter Atrophie erfolgen, sehen aber niemals die stecknadelkopf- bis linsengroßen, stark vertieften, ungemein charakteristischen Narben der Acne varioliformis. Wozu noch kommt, daß die Narben bei Acne varioliformis nach Abstoßung des Schorfes uns als fertiges Gebilde entgegentreten, indem der Schorf von den Seiten her von Epithel unterwachsen wird; in unserem Falle dagegen werden die nekrotischen Schorfe, von den kleinsten und kleinen Efflorescenzen, die ja ohne Narbe oder mit zarter Atrophie abheilen, abgesehen, durch Eiterung demarkiert, so daß wir nach Abstoßung derselben eine granulierende, jedoch nicht epithelisierte Fläche vor uns haben.

Konnten wir uns demnach schon aus den angeführten klinischen Gründen nicht recht zur Stellung der Diagnose Acne varioliformis entschließen, so war es, wie später dargetan werden wird, des weitern auch der histologische Befund, der gegen eine solche Auffassung des Falles sprach.

Schließlich konnte wohl auch eine atypische Form der Hauttuberkulose in Frage kommen, da der akneiforme Charakter der kleineren, schorftragenden Efflorescenzen eine gewisse Ähnlichkeit mit papulonekrotischen Tuberkuliden aufwies, andererseits auch einzelne der größeren Ulcerationen durch matsche, livide, an manchen Stellen etwas überhängende Ränder entfernt an tuberkulöse Geschwüre erinnerten. *Bruck*[1]) beschrieb 1912 eine eigenartige Form der Hauttuberkulose an zwei Fällen, der er den Namen *Dermatitis nodularis necrotica suppurativa et*

[1]) *Bruck*, Ikonograph. derm. 1912, Fasc. VI.

ulcerosa gab. Ein weiterer Fall wurde von *Rille* auf der zweiten Tagung mitteldeutscher Dermatologen zu Leipzig am 20. III. 1921 demonstriert. Wie es schon durch den Namen zum Ausdruck gebracht wird, handelte es sich in diesem um eine Affektion, die mit Knötchen beginnt, dessen Zentrum alsbald der Nekrose verfällt. Nach Abstoßung derselben durch demarkierende Eiterung entstehen Ulcerationen, manche die Größe eines Zweimarkstückes erreichend, die vielfach auch weiterhin noch progressive Tendenz aufweisen. Durch diese Symptome schien eine Ähnlichkeit mit unserem Falle, bei dem gleichfalls kleine Knötchen mit zentraler Schorfbildung und größere Abcesse vorhanden waren, gegeben. Doch mußte auch diese diagnostische Fährte verlassen werden. Neben klinischen Unterschieden, die auch hier wieder vor allem in dem oberflächlichen Sitz der kleinen Knötchen und der Zartheit der Schorfe ihren Ausdruck fanden, war es außer den histologischen Befunden auch das negative Resultat auf Tuberkulin, das uns einen Zusammenhang mit der Tuberkulose für unseren Fall ablehnen ließ.

Die am 8. I. und 10. I. vorgenommene *Pirquet*sche Cutanreaktion hatte ein in allen Konzentrationen bis zum konzentrierten Tuberkulin völlig *negatives Ergebnis*, was bei Erwachsenen bekanntlich sehr selten der Fall ist. Auf die sich daran schließende subcutane Tuberkulinapplikation von 1 mg, 0,01 g und 0,1 g ATK. zeigten sich erst auf 0,1 ATK. eine Temperatursteigerung einen Tag nach der Injektion auf 37,8 und eine fünfkronenstückgroße Rötung an der Injektionsstelle, während eine Herdreaktion nicht beobachtet wurde. Wie erwähnt, konnte auch klinisch nichts für eine Tuberkulose innerer Organe Sprechendes gefunden werden (Klinik *Chvostek*).

Die Punktion eines etwas überlinsengroßen Abscesses ergab in dem spärlichen, blutigeitrigen Sekret Staphylokokken, die durch die Kultur als Staphylococcus pyogenes aureus verifiziert wurden.

Der weitere Verlauf der Hauterkrankung während des fast fünfmonatigen Spitalaufenthaltes (vom 5. I. bis 25. V. 1921) erwies sich nun als ein eminent chronischer, was außer den anamnestischen Angaben ja auch schon bei der ersten Untersuchung durch das klinische Aussehen, die Polymorphie der in allen Stadien der Entwicklung und Rückbildung befindlichen kleinen und großen Efflorescenzen erschlossen werden konnte. Außer täglichen Bädern und chirurgischer Behandlung der großen Abscesse, von denen einige inzidiert recht reichliche Eiteransammlungen unter den grünlichbraunen Nekrosen ergaben, wurden keine weiteren therapeutischen Maßnahmen versucht.

Der sich selbst überlassene Prozeß hielt sich während des ganzen Spitalaufenthaltes auf ziemlich der gleichen Intensitätshöhe. Wohl war zu manchen Zeiten die Zahl der vorhandenen größeren Abscesse eine recht spärliche, betrug nur einen oder zwei, oder es waren durch 2—3 Wochen überhaupt keine neuen aufgetreten, so daß tatsächlich von einer temporären Besserung gesprochen werden konnte. Meist aber waren sie zahlreicher und noch bevor die reingranulierenden Hautstellen überhäutet waren, gelangten abermals neue, wenn auch nicht in so großer Zahl zur Entwicklung. Dasselbe gilt von den kleinen, knötchenförmigen Efflorescenzen. Auch hier findet sich ein Schwanken der Intensität des Prozesses, bald reichere, bald spärlichere Aussaat neuer Knötchen. Im allgemeinen wurden vielleicht die Nachschübe spärlicher, so daß man hier den Eindruck einer Besserung erhielt. Die Unterschiede im Krankheitsbild bei der Aufnahme und dem Abgang der Pat.



sind aber doch nur quantitativer Natur. Der letzte Befund vom 25. V. lautet: Die kleinen Knötchen sind am Stamm und den oberen Extremitäten recht spärlich geworden, ad nates und an den unteren Extremitäten noch in etwas größerer Zahl vorhanden. Auch die größeren Abscesse sind der Zahl und Größe nach geringer; es finden sich überhellerstückgroße, noch geschlossene furunkuloide Bildungen an beiden Oberarmen, der hinteren Achselfalte rechts und am Rücken, zweikronenstückgroße, von mächtigen, nekrotischen Schorfen bedeckte Ulcera an der linken Hüft- und in der Sakralgegend.

Das Allgemeinbefinden war nach wie vor nicht nur nicht im mindesten in Mitleidenschaft gezogen, sondern ein geradezu vortreffliches. Pat. hatte während des Spitalaufenthaltes 9 kg an Körpergewicht zugenommen.

Was nun der Verlauf der Einzelefflorescenzen betrifft, so ergab die Beobachtung, daß von jedem Größenstadium aus Rückbildung der Knötchen erfolgen kann. Ihre Lebensdauer ist verschieden und beträgt oft mehrere Wochen, länger bei den größeren, kürzer bei den kleineren. So zeigte ein stecknadelkopfgroßes, ganz flach erhabenes Knötchen, an dem die zentrale gelbe Verfärbung bereits als deutlicher Punkt wahrnehmbar war, nach sechs Tagen Abflachung zu einem leicht geröteten, im Zentrum ein Schüppchen tragenden Fleck. Nach weiteren sieben Tagen ist nur mehr eine minimale Rötung sichtbar, während zwei Tage später auch diese geschwunden war und die Haut keine irgendwie pathologischen Veränderungen darbot. Die Lebensdauer resp. die Rückbildungszeit betrug also elf Tage. Die Beobachtung zeigt weiter, daß die Abheilung der kleineren Efflorescenzen mit einer Restitutio ad integrum stattfindet, was mit Rücksicht auf die vorhandenen zahlreichen, ganz leichte Atrophie zeigenden, linsengroßen Hautstellen Erwähnung verdient.

Die Entwicklung eines der größeren Furunkel oder Ulcerationen aus einem der beschriebenen kleinsten Knötchen konnte nicht beobachtet werden. Vielleicht kommt hierfür auch der Umstand in Betracht, daß unter den besseren hygienischen Verhältnissen des Lebens im Krankenhause die Nachschübe derselben doch spärlicher wurden. Da die gleichzeitig vorhandenen Efflorescenzen die verschiedensten Übergänge ihrer Größenverhältnisse aufweisen, darf wohl angenommen werden, daß auch die großen Abscesse aus den kleinsten, knötchenförmigen Efflorescenzen hervorgegangen sind. Daß dieses Auswachsen zu großen Abscessen nicht obligat ist, ja nicht einmal zur Regel gehört, geht aus der über die Rückbildung der Knötchen gemachten Beobachtung hervor.

Gelegentlich des Studiums der Einzelefflorescenz zeigte es sich auch, daß an Stellen, die durch Umrahmungen mit Lapisstift, zur Bezeichnung des gerade in Beobachtung befindlichen Knötchens dienten, manchmal doch nicht immer Knötchen, die den spontan aufgetretenen völlig glichen, zur Entwicklung kamen, ein Reizphänomen, das ja von zahlreichen anderen Dermatosen her wohl bekannt ist.

Am 5. X. 1921, also etwas über vier Monate nach der Entlassung aus dem Spital, kommt Pat. über Aufforderung zur Nachuntersuchung. Aufnahme auf Zimmer 76 der Klinik unter Journ.-Nr. 31 417.

Status praesens: Das Krankheitsbild im ganzen unverändert. Kleine Knötchen mit zentralem Schorf, wie seinerzeit beschrieben, sind regellos über Stamm und Extremitäten verteilt. Am Stamm spärlicher wie bei der ersten Aufnahme, sind sie in dichterer Anordnung nur an den Mammae, den hinteren Achselfalten und am Abdomen lokalisiert. Eine furunkelartige Efflorescenz von Kronenstückgröße sitzt am Rücken, zwei größere Abscesse finden sich an der linken Brust und der Streckseite des linken Vorderarms. Diesbezüglich ist also eine leichte Besserung zu verzeichnen.



Aus dem kronenstückgroßen Absceß am Rücken wird durch Punktion des Eiters Staphylococcus pyogenes aureus gezüchtet.

Um die Empfindlichkeit der Haut gegen die Staphylokokken zu prüfen, wurde folgender Versuch gemacht:

Am 8. X. wird eine Stelle am Rücken mit dem durch die Kultur gewonnenen Staphylokokken durch 10 Minuten eingerieben. Es sei gleich vorweggenommen, daß die Haut in keiner Weise auf diese Einreibung reagierte. Eine zweite Stelle wird +-förmig scarifiziert und gleichfalls mit Staphylokokken eingerieben, eine dritte nur in der gleichen Weise scarifiziert.

10. X. An der mit Staphylokokken eingerieben Stelle sind die scarifizierten Linien in lebhaft gerötete und etwas geschwellte Wülste umgewandelt, die mit kleinen Pustelchen besetzt sind. Die nur scarifizierten Stellen zeigen gleichfalls strichförmige Rötung, doch in geringer Intensität und ohne Schwellung oder Pusteln.

18. X. Die Pustelchen der ersten Stelle sind zu strichförmigen, gelblichen Krusten eingetrocknet, die geröteter, etwas geschwellter, trockener, leicht schuppender Haut aufritzen. Die nur scarifizierte Stelle zeigt leichteste Rötung in Strichform, die mit zartesten Krustchen bedeckt sind.

5. XI. Die Scarificationslinien der zweiten Stelle eben noch kenntlich, an der Stelle Scarification + Staphylokokkeneinreibung sind die Striche noch gerötet, leicht wulstig und von kleinen Krustchen bedeckt.

Die Entwicklung einer den spontan entstandenen ähnlichen Efflorescenz konnte durch die gesetzten Reize also nicht hervorgerufen werden. Auch aus der Reaktion der Haut auf die Staphylokokkeneinreibuug konnten weitere Folgerungen kaum gezogen werden, da uns die Differenzen zwischen den beiden scarifizierten Stellen mit und ohne Staphylokokkenapplikation nur von geringen qualitativen Differenzen zu sein schienen.

Therapeutisch wurden intravenöse Autovaccine-Injektionen versucht, die achtmal in steigenden Dosen von 10—2000 Millionen im Kubikzentimeter verabreicht wurden. Ein eklatanter Erfolg blieb dieser Behandlung versagt. Wohl tritt auch insofern eine Besserung ein, indem zeitweise keine größeren Furunkel oder Abscesse entstanden.

Am 21. XI. zeigte Pat. bei ihrem Abgang aus dem Spital 3—4 in Abheilung begriffene Furunkel, während die kleinen Efflorescenzen an den Extremitäten, besonders den unteren, recht zahlreich vorhanden waren. Der Stamm hingegen war fast frei. Das Allgemeinbefinden unverändert gut, Gewichtszunahme um $3^1/_2$ kg.

Das komplizierte Krankheitsbild unseres Falles, desssen klinische Differentialdiagnose wir oben bereits erörtert haben, ließ von vornherein vermuten, daß hier nur die genaue mikroskopische Analyse der einzelnen Entwicklungsstadien über die Pathogenese des Krankheitsprozesses Aufschluß geben und die Zugehörigkeit zur einen oder anderen Gruppe erweisen könnte. Wir haben daher nach und nach alle klinisch differenten Efflorescenzen für die histologische Untersuchung excidiert, in Sublimatalkohol fixiert, in Paraffin eingebettet, sodann in lückenlose Schnittserien zerlegt und mit Hämalaun-Eosin und *Weigerts* Elasticafarbstoff gefärbt.

Als jüngste excidierte Efflorescenz soll ein ca. stecknadelkopfgroßes, nicht entzündetes, derbes, aus der Bauchhaut stammendes Knötchen mit zentralem, durchscheinendem, wachsgelbem Pfropf beschrieben werden.



Die knötchenförmige Anschwellung der Haut ist dadurch bedingt, daß an dieser Stelle die Epidermis gewuchert und knopfförmig in das Corium eingewachsen ist. Dieses Epithelmassiv umfaßt in unserem Excisionsstückchen den Bereich von ca. 8—10 Reteleisten und ragt ungefähr 4—5 Reteleisten tief in das Corium hinein. Die Basis der knopfförmigen Epitheleinsenkung ist mehr oder weniger glatt. Die Basalzellen haben daselbst ihre palisadenartige Anordnung verloren, sind stark abgeflacht und schräg- bzw. quergestellt. Die Zellen des Stratum spinosum sind vergrößert, die Zellkerne sind bläschenförmig, größer und schwächer färbbar als normal. Stellenweise sieht man den meist gequollenen, acidophilen Nucleolus oder, wenn mehrere vorhanden sind, einen derselben aus dem Zellkerne in das Protoplasma wandern, er tritt dann häufig in Keilform aus dem Kernbereiche aus und liegt abseits vom Nucleus im Zellprotoplasma. Die Zellgrenzen sind undeutlicher geworden, die Intercellularräume sind verschwunden. Von der Basis der napfförmigen Epitheleinsenkung geht auf parakeratotischem Wege die Bildung eines zentralen, hornartigen Pfropfes aus. Das Stratum granulosum und lucidum fehlt daselbst, die Zellkerne sind in den parakeratotischen Schuppen erhalten geblieben. Zwischen den parallel zur Basis geschichteten Lamellen sind da und dort haufenweise Ansammlungen von Eiterkokken und größtenteils pyknotischen Leukocyten zu sehen, die speziell in den basalen Teilen des Hornpfropfes angehäuft sind und hier zur Nekrose und zum Zerfalle der Epithelzellen zu einem basophilen Detritus geführt haben.

In der Schnittserie ziehen stellenweise an der Basis der napfförmigen Epitheleinsenkung einzelne dicke Bindegewebsfasern vom Corium senkrecht durch das Epithel bis zum parakeratotischen Pfropf und noch eine ganze Strecke weit in diesen hinein. Die Stachel- und Riffzellenschichte und auch die quergelagerten kernhaltigen Hornlamellen sind durch diese Bindegewebsfasern senkrecht durchstoßen. Einzelne dieser Fasern enthalten bei ihrem Durchtritt durch das Epithel spindelige Zellkerne. Die chemotaktisch angelockten Leukocyten zwängen sich teils durch die Intercellularräume bis zur Hornschichte durch, teils wandern sie entlang der perforierenden Bindegewebsfasern in den Hornpfropf hinein.

Im Corium sind nur geringe Reaktionserscheinungen auf die Vorgänge im Epithel zu sehen, und zwar Gefäßdilatation, mäßige Leukocytenaustritte aus den Gefäßen und geringgradige Zellkernvermehrung im perivasculären Bindegewebe. Nirgends kommt es zu einer größeren Infiltratbildung. Das elastische Gewebe fehlt im Bereiche der epithelialen Einsenkung, nur stellenweise hat es den Anschein, als wären zusammen mit den leimgebenden Bindegewebsfasern auch elastische Fasern in der Epithelwucherung eingeschlossen. Im übrigen liegen im Elasticapräparate normale Verhältnisse vor.



Als vorgeschrittenes Stadium soll ein linsengroßes Knötchen, ebenfalls aus der Bauchhaut, beschrieben werden, das im Zentrum ein graubraunes, festhaftendes Scheibchen trägt und an der Peripherie von einem akut entzündlichen Hof umgeben ist und im Prinzipe als kleines Ebenbild der größeren furunkuloiden und nekrotischen Herde gelten kann.

Die normale Epidermis ist hier in einem Ausmaße von ca. 15—20 Reteleisten unterbrochen, ihre Stelle ist von einer formlosen Masse eingenommen, die in einer acidophilen, homogenen Grundsubstanz mit stellenweiser dichter basophiler Streifung und Körnung reichlichst pyknotische Leukocyten enthält und gegen die angrenzende normale Epidermis hin von kernhaltigen parakeratotischen Schuppen umgeben ist. Der Über-

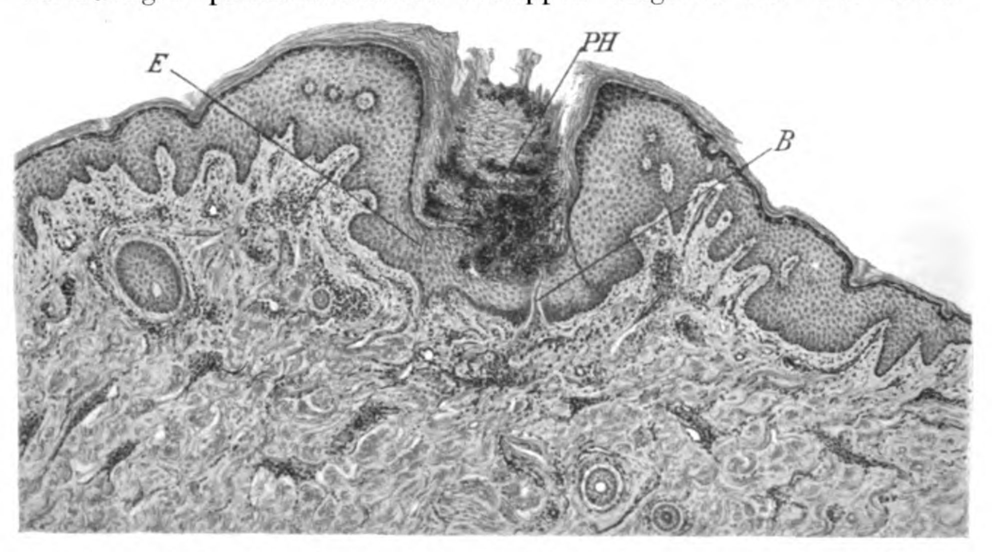


Abb. 3. E = Basis des Epithelzapfens, B = Bindegewebe im Epithel, PH — parakeratotische Hornmasse mit pyknotischen Leukocyten und Bakterienhaufen.

gang dieser Schuppen in die formlose Masse ist allmählich, indem die Lamellen ihre distinkte Abgrenzung und ihre Kerne verlieren und zu einer formlosen Masse zusammensintern. Gegen die Tiefe wird diese Masse in der Grenze zwischen Epithel- und Bindegewebe von einer breiten Zone eines basophil tingierten, feinkörnigen Detritus bindegewebiger Herkunft demarkiert. Seitlich wird diese nekrotische Demarkationszone des Coriums eine Strecke weit vom epidermoidalen Rande unterwachsen. Während die nekrotische Demarkationszone gegen den Hornkern hin reichliche pyknotische Leukocyten enthält und bei Hämalaun-Eosinfärbung intensiv blau tingiert ist, läßt gegen das gesunde Bindegewebe hin die basophile Tinktionsfähigkeit stark nach, sind die Leukocyten viel spärlicher und nur vereinzelte Leukocytenkerne zu sehen, und ist der Übergang in das gesunde Bindegewebe allmählich. Es

entsteht so ein einziger nekrotischer Pfropf, der von der Hautoberfläche bis in das Corium reicht.

Auch hier kommt es im Corium nirgends zu größeren Infiltratbildungen. Das elastische Gewebe fehlt im ganzen nekrotischen Bereiche vollkommen.

Diskussion: Wir haben also bei Zusammenfassung aller Befunde in dem beschriebenen Falle eine eminent chronische Hauterkrankung vor uns, die Gesicht, Palmae und Plantae, sowie die Schleimhäute freilassend, regellos über die Haut und Extremitäten disseminiert ist. Das klinische Bild setzt sich aus zwei Arten von Erscheinungen zusammen: 1. Aus kleinen stecknadelkopf- bis kleinlinsengroßen, flachen Knötchen mit peripherem, blaßrotem Anteile und zentralem, gelblichem, äußerst festhaftendem Scheibchen, die mit Restitutio ad integrum heilen können; 2. aus Bildungen, die in ihrem Aussehen teils an Furunkel erinnern,

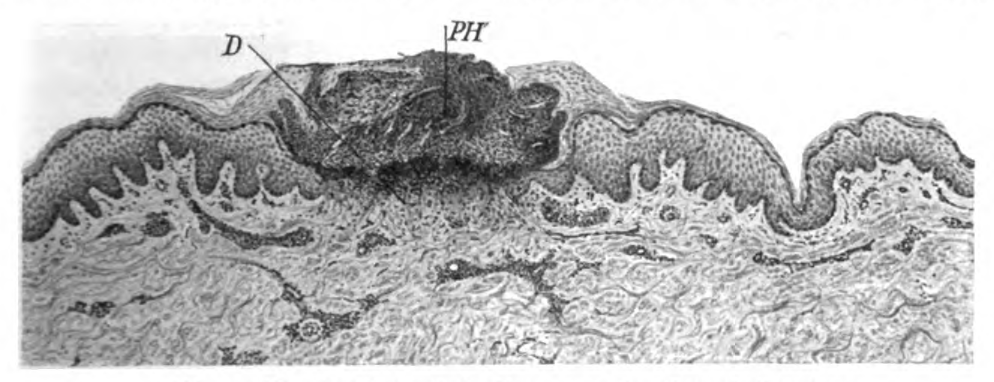


Abb. 4. PH = Parakeratotische Hornmasse, D = Demarkationszone.

teils als beetartige erhabene, bis kinderhandtellergroße Nekrosen imponieren und die mit flachen Narben ausheilen. Wir müssen uns vorstellen, daß in den ersten, makroskopisch noch nicht sichtbaren Stadien eine Epithelverdickung in Form eines primären Epithelhügels entsteht, der anfangs in die Höhe wächst und sodann auch seine Reteleisten in die Tiefe aussendet, die nachher miteinander zu einem breiten, zapfenförmigen, epithelialen Gebilde verschmelzen. Im Zentrum dieser epithelialen Wucherung kommt es dann zu regressiver Metamorphose. Diese breite, zapfenförmige, zentral parakeratotisch verhornende Einwucherung der Epidermis in das Corium bildet das anatomische Substrakt der kleinsten, makroskopisch bereits erkennbaren Anfangsefflorescenzen. Im Corium selbst sind in diesm Stadium bloß geringe reaktiv entzündliche Vorgänge nachzuweisen.

Schwieriger ist es, die Stellung der großen Efflorescenzen, der furunkuloiden und großen nekrotischen Herde zum Gesamtprozeß zu präzisieren. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß wir die Entstehung der großen Herde in kontinuierlichem Wachstum aus den



Primärefflorescenzen nicht beobachten konnten, daß uns jedoch eine solche deswegen als wahrscheinlich vorkommt, weil sich zwischen diesen beiden Extremen der kleinsten Knötchen und furunkuloiden Herde und Nekrosen alle Größenübergänge feststellen ließen. Ein Anwachsen der kleinen zu den mächtigen Krankheitsherden darf jedoch durchaus nicht als obligat angesehen werden, da sich die Knötchen von jedem, auch den ganz jungen Stadien ihrer Entwicklung aus mit Restisutio ad integrum involvieren können. Die Entwicklung zu den großen Herden dürfte sogar nur ausnahmsweise eintreten, da der übergroßen Zahl kleiner Knötchen nur verhältnismäßig spärliche größere Knoten gegenüberstehen. Es wäre daher zu erwägen, ob es sich hier bloß um eine zufällige oder um eine gesetzmäßige Komplikation des in sich abgeschlossenen, epithelialen Prozesses handle. Wir stellen uns die Genese der entzündeten großen, nekrotischen Herde so vor, daß es primär zu einer zapfenförmigen, zentral parakeratotischen verhornenden Einwucherung der Epidermis in das Corium kommt, und daß in diesen Hornpfropf von der Hautoberfläche her sekundär Eiterkokokken (Staphylococcus pyogenes aureus) einwandern, die in der sauerstoffarmen parakeratotischen Masse günstige Wachstumsbedingungen vorfinden, reichlich Eiterzellen anziehen und zur Nekrose der epithelialen Basis und des angrenzenden Bindegewebes führen, das einen Demarkationswall gegen das Fortschreiten des Prozesses in die Tiefe bildet. Durch Verbreiterung der Epidermiswucherung in die Peripherie und durch die nachfolgende Zerstörung des neugebildeten Epidermismassivs entstehen stellenweise die bis handtellergroßen, flachen, schorfartigen Nekrosen, die durch ihren reichen Gehalt an parakeratotischer Masse von derber Konsistenz sind und der Verflüssigung großen Widerstand entgegensetzen. Nach Abstoderselben bleiben flache Narben zurück, die stellenweise zu Keloiden auswachsen.

Für die Wachstumsart der Epithelproliferation ist der Befund der einzelnen Bindegewebsfasern bezeichnend, die vom Corium senkrecht durch das Epithel bis in den Hornpfropf ziehen. Ähnliche Befunde von im Epithel eingeschlossenen Bindegewebsfasern wurden bei Epitheliomen beschrieben (*Zieler*, *Erdheim* usw.),* bei denen das rasch wuchernde Epithel resistentere Bindegewebsfasern umwächst. Bei unserem Falle können wir uns das Zustandekommen dieser Bilder vielleicht so erklären, daß die tumorartig rasch in die Tiefe wuchernde Epithelproliferation das Bindegewebe größtenteils vor sich herschiebt, zwischen den dickeren, ihr senkrecht entgegenstehenden Bindegewebsfasern jedoch infiltrierend vordringt und dieselben bei ihrem Verschmelzen umschließt. Interessant ist es, daß in diesen Fällen die durch Chemotaxis angelockten Leukocyten sich nur zum geringsten Teile auf dem gewöhnlichen Wege, durch die Intercellularspalten bis zum Hornpfropfe durchzwängen, daß sie hingegen



zum weitaus größten Teile entlang der gleichsam drainierenden Bindegewebsfasern vom Corium direkt bis in die Hornschichten vordringen.

Von großer Wichtigkeit für die Auffassung unseres Krankheitsprozesses scheinen uns die Nucleolaraustritte in der Stachel- und Riffzellenschichte der Epithelwucherung zu sein. Die Bedeutung dieser Nucleolaraustritte steht allerdings noch nicht fest, doch wurden solche Bildungen sehr häufig dort gefunden, wo wir auf Grund verschiedener Tatsachen annehmen müssen, daß ein unbekanntes filtrierbares Virus mit besonderer Affinität zum Epithel als Erreger des Krankheitsprozesses in Betracht kommen dürfte (Variola, Psoriasis vulgaris usw.). Ursprünglich wurden diese Bildungen als „Zelleinschlüsse" bezeichnet und mit dem fraglichen, wahrscheinlich in die Gruppe der Chlamydozoen gehörigen Virus selbst in Beziehung gebracht. *Hammerschmidt* ist es jedoch durch genaue Studien bei Variola und Varicellen gelungen, an Übergangsbildern nachzuweisen, daß die „Zelleinschlüsse" bei den Chlamydozoenerkrankungen nichts anderes als die aus den Zellkernen des Stratum spinosum ausgetretenen, gequollenen Nucleoli sind. Auch bei Psoriasis vulgaris wurden identische Befunde erhoben (*Kyrle*).

Differentialdiagnostisch kommt histologisch in erster Linie die Acne varioliformis Hebrae in Betracht. Zweifellos besteht bis zu einem gewissen Grade eine Ähnlichkeit zwischen den beiden Bildern, indem auch bei unserem Falle in vorgeschrittenen Stadien nach vollkommener Zerstörung der primären Epithelwucherung und Übergreifen der Nekrose auf den Papillarkörper ein an die Acne varioliformis erinnerndes Bild resultieren kann. Bei letzterer beginnt jedoch der Prozeß im Corium mit starker Erweiterung der Gefäße und dichter Infiltration um die Haarfollikel, sowie im umgebenden Bindegewebe und führt stellenweise zur Thrombosierung der Gefäße. Sehr bald kommt es dann zur trockenen Nekrose der von diesen Gefäßen versorgten oberen Teile der Haarfollikel und des umgebenden Bindegewebes. Die Veränderungen im Epithel sind bei der Acne varioliformis nur sekundärer Natur und nur Folgeerscheinungen der Vorgänge im Bindegewebe. In unserem Falle ist jedoch der Epithelprozeß primär und Ausgangspunkt für die Veränderungen im Bindegewebe. Während bei der Acne varioliformis die mumifizierten Schorfe noch mehr oder minder deutlich die Reste der früheren Struktur, der thrombosierten Gefäße und elastischen Fasern erkennen lassen, sind bei unserem Falle im gangränösen Schorfe keinerlei Details zu sehen, da die Nekrose größtenteils das Epithelmassiv und nur zum geringsten Teile den Papillarkörper betroffen hat.

Auch das acneiforme Tuberkulid dürfte nach dem oben Gesagten unschwer von unserem Krankheitsbilde abzugrenzen sein.

Vom pathogenetischen Standpunkte aus scheint unser Fall dem von *Kyrle* als Keratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans



beschriebenen Falle sehr nahe zu stehen. Auch hier handelt es sich um einen von der Epidermis ausgehenden Krankheitsprozeß ohne spezielle Körperlokalisation, der dort, wo er parafollikulär sitzt, mit einer Wucherung des Rete Malpighi beginnt und im Zentrum verhornt. Doch ist bei dieser Erkrankung die Verhornung so übermächtig, daß es zum Eindringen des Hornpfropfes in das Corium kommt, das mit lebhaften Entzündungserscheinungen, stellenweise auch mit Fremdkörpertuberkelbildung reagiert und allmählich die Ausstoßung des Hornpfropfes unter Hinterlassung kleiner Närbchen herbeiführt. Auch steht hier im klinischen Bilde der trockene verrucöse Charakter der Efflorescenzen im Vordergrund. In unserem Falle wird das Krankheitsbild durch die sekundäre Infektion mit dem Staphylococcus pyogenes aureus so sehr beherrscht daß an eine Verwandtschaft dieser beiden Erkrankungen von vornherein nicht gedacht werden konnte. Im Falle *Kyrles* sitzt der Prozeß vorwiegend follikulär, in unserem Falle unabhängig von den Anhanggebilden der Haut. Ätiologisch hält *Kyrle* eine exogene Infektion mit einem unbekannten Erreger für wahrscheinlich.

Auch die *Darier*sche Krankheit scheint im weiteren Sinne in die gleiche Gruppe wie unser Fall zu gehören.

Es ist uns wohl nicht gelungen, sichere Anhaltspunkte für die Ätiologie unseres Krankheitsprozesses zu finden, doch glauben wir, daß er in die Gruppe der Epitheliosen gehört. Dafür sprechen die allenthalben am ganzen Körper einmal hier und einmal dort auftretenden Epithelwucherungen, sowie die Nucleolaraustritte in den Zellen der Epithelproliferation.

Wir glauben der Pathogenese des ganzen Krankheitsprozesses am ehesten durch die Annahme näher kommen zu können, daß ein exogenes, sonst saprophytes Virus mit besonderer Affinität zum Epithel infolge einer vielleicht speziellen Ernährungsstörung bei der Patientin in die Haut eindringen und pathogen werden konnte, die primären Epithelveränderungen hervorgerufen und den Boden für den Staphylococcus pyogenes aureus vorbereitet hat. Dadurch hätten wir sowohl die Tatsache erklärt, daß der Krankheitsfall isoliert aufgetreten ist, als auch dem histologischen Bilde Rechnung getragen, das auf ein Epithelvirus hinzuweisen scheint. Diese letztere Konklusion halten wir speziell aus dem Grunde für außerordentlich interessant, weil wir ähnliche Beispiele aus der Pathologie heranziehen können, die zwar auf den ersten Blick klinisch weit auseinander zu stehen scheinen, beim näheren Zusehen jedoch zahlreiche bedeutungsvolle Analogien mit der Pathogenese unseres Falles erkennen lassen, z. B. die Variola. Auch hier beginnt der Krankheitsprozeß primär in der Epidermis mit der Bildung eines Epithelhügels, in dem es zur Entwicklung der Pusteln kommt, auch hier ist die das klinische Bild beherrschende eitrige Einschmelzung im wesentlichen auf die



Wirkung der sekundären, von der Hautoberfläche einwandernden Staphylokokken und namentlich Streptokokken zurückzuführen und ist das „Eiterfieber“ der Ausdruck einer septischen, von den Pusteln ausgegangenen Allgemeininfektion. Auch bei der Variola heilen die nicht sekundär infizierten Efflorescenzen mit Restitutio ad integrum aus und sind die Narbenstadien Effekt der erst später hinzugetretenen komplizierenden Eiterkokkeninfektion und nicht des primären Epithelprozesses. Auch hier gibt es, wie bereits erwähnt, in der nächsten Umgebung der Krankheitsefflorescenzen in der Epidermis Nucleolaraustritte (*Guarneri*sche Körperchen). Wir sehen also, daß unser Krankheitsprozeß, wie wir ihn uns vorstellen, vom weiteren Gesichtspunkte aus keineswegs ohne Analogien in der Pathologie wäre. Die bedeutenden klinischen Differenzen zwischen der Variola und unserem Krankheitsbilde sind nicht zum geringsten durch die starke Überempfindlichkeit des Organismus gegen die Krankheitskeime im ersteren und Unterempfindlichkeit im letzteren Falle bedingt. Einerseits haben wir hohe Infektiosität, akuten Verlauf und Immunität nach überstandener Variola, andererseits einen chronischen Krankheitsverlauf, fortgesetzte Nachschübe und das Anwachsen einzelner Efflorescenzen bis zur Kinderhandtellergröße. In dem einen Falle antwortet der Organismus außer der Epithelwucherung mit Verflüssigung und Pustelbildung auf das Virus, in dem anderen Falle der unterempfindliche Organismus mit parakeratotischer Verhornung in der Epithelwucherung.

Es war naheliegend, auch in unserem Falle die Übertragbarkeit des Krankheitsprozesses auf die Kaninchencornea zu prüfen, um so mehr als diese biologische Reaktion bei der Variola, wie speziell auch *Paul* nachgewiesen hat, mit großer Gesetzmäßigkeit positive Resultate ergibt. Wir haben daher den Zellsaft frisch aufgekratzter, junger Knötchen auf die Kaninchencornea inokuliert, jedoch mit negativem Erfolge. Wir glauben dem Versagen dieser Inokulation keine allzu große grundlegende Bedeutung für unsere oben skizzierte Auffassung vom Krankheitsprozesse beimessen zu müssen, da es sich ja in unserem Falle schließlich nicht um Variola handelt, für die der positive Ausfall dieser biologischen Reaktion obligatorisch wäre, sondern um einen Prozeß, dessen Pathogenese bloß einige beziehungsreiche Analogien zur Pathogenese der Variola aufweist.

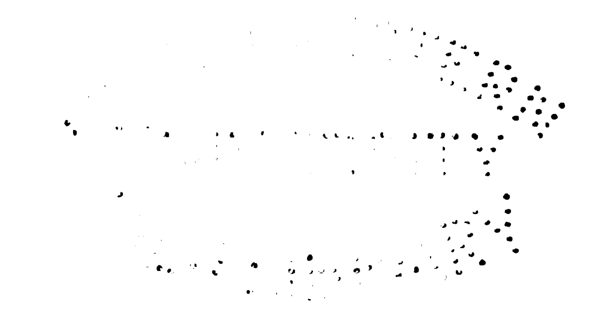
Hervorgehoben zu werden verdient, daß wir weder mit einfacher Reizung durch Kratzen mit der sterilen Nadel, noch durch Einreibung des aus den Krankheitsefflorescenzen gezüchteten Staphylokokkenstammes bei der Patientin auf gesunder Haut die Bildung der charakteristischen Knötchen provozieren konnten, während die stellenweise in Strichform angeordneten Efflorescenzen den Anschein erwecken, als ob die Patientin selbst durch ihren Fingernagel die charakteristischen Knötchen im Verlaufe eines Kratzers überimpfen könnte.

Will man das pathologisch-anatomische Substrat und die Klinik des Krankheitsbildes in einem Namen festlegen, so könnte dies vielleicht am besten durch die Bezeichnung „Epitheliosis acneiformis" geschehen. Es wäre dadurch nicht nur zum Ausdruck gebracht, daß der Prozeß eine Epitheliose ist, sondern auch daß das klinische Krankheitsbild durch die hinzutretende sekundäre Eiterinfektion bei oberflächlicher Betrachtung eine Acne und deren Komplikationen vortäuschen kann.

Literatur.

J. Erdheim, Über Knochen- und Bindegewebseinschlüsse in Krebsperlen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 191, S. 171. 1908. — *J. Hammerschmidt*, Die Genese der „Einschlußkörper" in der Haut bei einigen Chlamidozoenerkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 18. — *J. Hammerschmidt*, Histologische Befunde bei Varicellen. Zieglers Beitr. 1919, Bd. 65. — *J. Kyrle*, Bemerkenswerte histologische Befunde bei Psoriasis vulg. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 29. — *J. Kyrle*, Über einen ungewöhnlichen Fall von universeller follikulärer und parafollikulärer Hyperkeratose (Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 123, 1916. — *K. Zieler*, Über gewebliche Einschlüsse in Plattenepithelkrebsen, vornehmlich der Haut, nebst Bemerkungen über das Krebsgerüst. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 62, 1902.





(Aus der Infektionsabteilung des Kaiser Franz Joseph-Spitals in Wien [Vorstand: Primärarzt Dr. *Gustav Morawetz*].)

Klinische Studien zur Variola-Vaccineimmunität.

Von

Gustav Morawetz.

(Eingegangen am 10. Juli 1922.)

Der Weltkrieg führte der Infektionsabteilung eine große Zahl von Blatternfällen zu, welche während der Epidemie des ersten Kriegsjahres die Zahl von 2000 fast erreichten und in den folgenden Jahren durch wiederkehrende kleinere Nachschübe der Epidemie noch beträchtlich vermehrt wurden, so daß die Blattern während des Krieges zu einer beinahe endemischen Krankheit für Wien wurden. So war die bei uns nicht leicht wiederkehrende andauernde Gelegenheit geboten, an zahlreichen Krankheitsbildern auf verschiedene Eigentümlichkeiten näher einzugehen und sich unter anderem auch in Details zu vertiefen, welche für die Beurteilung der komplizierten Immunitätsverhältnisse verwertbar waren. Die Vielgestaltigkeit des Ausschlages, die Wechselbeziehungen zwischen allgemeinen und Hauterscheinungen, die verschiedenartigen Einflüsse der vaccinalen Immunität auf das Krankheitsbild geben geeignete Mittel zu einem Einblick in den Abwehrmechanismus des Körpers an die Hand, wie er bei einer anderen Infektionskrankheit kaum möglich ist. Unter einem regte das Ergebnis klinischer Wahrnehmungen zu einer kritischen Prüfung der Resultate experimenteller Forschung an. Auch dem Experiment ist ja die Variola zugänglicher als sonst eine Infektionskrankheit. Vor allem die Vaccination, welche das Experiment am Menschen darstellt. Infolge der leichten Übertragbarkeit der Vaccine auf verschiedene Tierarten ist sie auch für den Tierversuch von um so größerem Wert als dem Arbeiten mit Blatternmaterial selbst Schranken gesetzt sind durch die unter Tieren weniger verbreitete Empfänglichkeit für Variola als für Vaccine und durch die individuellen und allgemeinen Gefahren, welche mit der Verwendung von virulentem Blatternmaterial beim Menschen verbunden sind.

Das wichtigste feststehende Ergebnis der Forschungen auf diesem Gebiete ist bekanntlich die Lehre von dem histogenen Charakter der Variola-Vaccineimmunität; denn die Immunität des Hautgewebes ist

die regelmäßige Folgeerscheinung jeglicher Variola-Vaccineinfektion, ohne Rücksicht auf die Infektionspforte. Auch die Schleimhäute sind in die Immunität der allgemeinen Hautdecke mit einbegriffen. Einen Nachweis dafür lieferten die Versuche von *Councilman*, *Tyzzer* und *Brinckerhoff*, welche am Affen durch Inokulation der Schleimhäute sowie der Haut gleichartige positive Immunitätsergebnisse erzielten. *Hasland* konnte auch von der Lungenschleimhaut aus durch pulmonale Vaccination Hautimmunität erzielen. Aber auch auf jedem anderen Wege einverleibte Vaccine hat Immunität der Haut zur Folge, ganz unabhängig davon, ob dabei eine wahrnehmbare Impfreaktion an der Haut zustande kommt oder nicht, so durch subcutane Lympheinjektionen, welche *Chauveau* als erster an Pferden, am Rinde und an Kindern ausführte, nach ihm *Knöpfelmacher*, *Brinckerhoff* und *Tyzzer*, *Hückel*, *Kraus* und *Volk*, *Béclère*, *Chambon* und *Ménard* u. a. Bei Verwendung unverdünnter Lymphe entstehen dabei sichtbare Impfreaktionen in Gestalt von derben Infiltraten mit Nekrosenbildung der Haut, welche typische Zelleinschlüsse enthalten (Vaccinekörperchen), aber bei entsprechender Verdünnung der Lymphe verläuft die subcutane Impfung reaktionslos und führt doch zu Hautimmunität. Das gleiche Resultat ergeben intravenöse Injektionen von Lymphe ohne vaccinale Hauterscheinungen. Alle Versuche von *Chauveau* bei Pferden, *Strauss*, *Chambon* und *Ménard* beim Rinde, *Prowazek* an Affen, *Calmette* und *Guérin*, sowie von anderen an Kaninchen ergaben positive Resultate hinsichtlich der Erzielung von Immunität der Haut. Es liegen auch einige Versuche von Vaccination auf dem Wege des Verdauungskanales vor, und zwar mit demselben Ergebnisse. So sah *Eimer* bei einem vierjährigen Knaben, welcher gegen wiederholte Hautimpfung sich unempfindlich erwiesen hat, nach Verschlucken von pasteurisierten Kuhpockenschorfen unter hohem Fieber und schweren allgemeinen Erscheinungen ein allgemeines Vaccine-Exanthem auftreten. *Casagrandi* konnte bei einem Hunde durch Verfütterung filtrierter Lymphe Immunität erzielen, *Paschen* desgleichen beim Kaninchen. Aus den übereinstimmenden Ergebnissen aller dieser Versuche konnte man auf eine besondere Affinität des Erregers zum Hautgewebe schließen, wofür weitere Untersuchungen unzweideutige Belege brachten. Hierher gehört unter anderem der Versuch von *Calmette* und *Guérin*, in welchem nach Scarification der Rückenhaut eines 24—48 Stunden vorher intravenös vaccinierten Kaninchens typische Impfefflorescenzen auftraten, während das Blut und die inneren Organe sich um diese Zeit im Cornealversuch als virusfrei erwiesen. *Prowazek* und *Yammamotto* konnten eine Stunde nach intravenöser Lympheinjektion im Blute, zwei Stunden danach auch im Knochenmark durch den Cornealversuch kein Virus mehr nachweisen. Die analogen Untersuchungen über die Dauer der Virulenz



des Blutes bei *Variola* brachten jedoch nicht so übereinstimmende Resultate.

Coucilman, *Magrath* und *Brinckerhoff* hatten unter mehrfachen Überimpfungen von Blut Pockenkranker nur in einem Falle von Purpura variolosa ein positives Ergebnis und *Monti* überimpfte Herzblut, Leber, Milz und Nieren von Pockenleichen ohne Erfolg. *Prowazek*, *Beaurepaire* und *Aragao* überimpften Blut Blatternkranker mit vollentwickeltem Exanthem von konfluierender und hämorrhagischer Variola auf die Cornea und hatten in der Mehrzahl der Fälle ein negatives, in einigen ein zweifelhaftes Resultat.

Zuelzer dagegen erreichte vollen Erfolg duch cutane Impfung eines Affen mit frischem Blut einer Variola mit reichlichem Exanthem. Im selben Sinne berichten *Roger* und *Weil*. *Kyrle* und *Morawetz* übertrugen das Blut Blatternkranker durch intravenöse Injektion in Mengen von 5–10 ccm auf Affen und erzielten in allen Fällen Infektionen der Tiere, welche sich durch fieberhafte Allgemeinerscheinungen, spärliche Abortivpusteln an Handtellern und Fußsohlen und durch positive Komplementbindungsreaktion äußerten. Lauten die Ergebnisse hinsichtlich der Virulenz des Blutes bei Variola auch nicht gleichartig, so geht doch aus denselben hervor, daß die Dauer des Aufenthaltes der Erreger im Variolablute zeitlich nicht so außerordentlich beschränkt ist, als für die vaccinale Infektion im allgemeinen angenommen werden muß. Denn es handelt sich ja zumeist nicht um Frühstadien der Erkrankung, in welchen das Blut zum Nachweis seiner Virulenz entnommen wurde. Sowohl *Zuelzer* als auch *Roger* und *Weil* benützten zu ihren positiven Versuchen Blut aus dem Blütestadium des Exanthems, währemd *Kyrle* und *Morawetz* das Blut in allen Stadien der Blatternerkrankung infektiös fanden. Unter der Voraussetzung eines längeren Verweilens des Erregers im Blute der Variolakranken wäre auch reichlichere Gelegenheit gegeben, zu Wechselwirkungen zwischen dem Virus und seinen Stoffwechselprodukten einerseits und den Zellgruppen innerer Organe andererseits, ein Umstand, der für die Annahme der Antikörperbildung auch in letzteren von Bedeutung ist. *Casagrandi* nimmt übrigens auf Grund seiner Immunisierungsversuche mit filtrierter Lymphe an, daß auch der Vaccineerreger nicht nur im Blute kreist, sondern sich auch in inneren Organen ansiedelt und im Anschlusse an diese Lokalisation allgemeine Immunität neben Hautimmunität auftritt. Indessen hat die Entdeckung des Erregers der Variola-Vaccine und seiner biologischen Eigenschaften der Lehre von der Gewebsimmunität eine neue Stütze gegeben.

Prowazek, *Paschen*, *Lipschütz* zeigten durch ihre histologisch-mikroskopischen Untersuchungen, daß die Vermehrungs- und Entwicklungsvorgänge des Erregers sich in den Epidermiszellen abspielen, daß er, zur Gruppe der Chlamydozoen gehörig, die diesen Organismen eigen-

tümlichen dermotropen Eigenschaften besitzt, also ein ausgesprochener Epithelschmarotzer ist und dementsprechend eine rein celluläre Immunität des Epithellagers erzeugt.

Andererseits suchte man einer Klärung der Immunitätsverhältnisse bei Variola-Vaccine durch den Nachweis von Immunkörpern im Blute näherzukommen. Die zu diesem Behufe angestellten passiven Immunisierungsversuche von Tieren mit dem Blute vaccinierter Individuen ergaben allerdings ab und zu bei Anwendung außerordentlich großer Blutmengen negativen Ausfall der Kontrollimpfung, so in den Versuchen von *Strauss*, *Chambon* und *Ménard*, sowie *Béclère*, *Chambon* und *Ménard*, welche 4—5 kg Blut transfundierten. *Pfeiffer* konnte bei Verwendung geringerer Blutmengen einige Male Immunitätsübertragung erzielen. Kontrollversuche anderer Autoren mit defibriniertem Blut ergaben aber positive Impfungen bei den mit dem Blute vaccinierter Tiere vorbehandelten Tieren. Verwertbarere, wenn auch nicht eindeutige Ergebnisse zeitigten analoge Versuche mit dem Serum immunisierter Tiere und Menschen in vivo. Während *Landmann*, sowie *Bäumer* und *Peiper* über negative Resultate berichten, konnten andere Autoren wenigstens teilweise Erfolge bei ihren Immunisierungsversuchen mit dem Serum vaccinierter Tiere beobachten. *Béclère*, *Chambon* und *Ménard* stellten nach Einspritzung von Serum vaccinierter Kälber in der Dosis von $^{1}/_{100}$ Körpergewicht einen abortiven Vaccineablauf unter Bildung steriler Impferuptionen fest. *Sternberg* und *Reed* konnten Affen durch Seruminjektionen von vaccinierten Kälbern und Affen immunisieren. *Denier* gelang das gleiche bei Kaninchen. Die passiven Immunisierungsversuche von *L. Camus*, ebenfalls an Kaninchen ausgeführt, bringen ihn zu der Schlußfolgerung, daß mit dem Serum eines gegen Vaccine immunisierten Tieres auf passivem Wege Erscheinungen einer herabgesetzten Empfänglichkeit für eine nachträgliche Vaccination leicht zu erreichen, aber vollständige Immunität auf diesem Wege schwer zu erzielen sei.

Die zuerst von *Sternberg* im Jahre 1895 mit Erfolg angewendete Prüfung der Viruliciditát des Serums in vitro brachte erst eindeutige Resultate zur Frage nach dem Auftreten von Immunkörpern im Blute. Ihm folgten *Béclère*, *Chambon* und *Ménard* mit ihren ausführlichen Versuchen, *Martius*, *Freyer*. Die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen sind der Hauptsache nach gleichlautend und am ausführlichsten von den zitierten französischen Autoren in ihren Schlußsätzen dahin zusammengefaßt worden, daß das Serum geimpfter Tiere, sowie geimpfter Menschen ca. am vierzehnten Tage nach der Impfung entnommen, ebenso das Serum Blatternkranker vom vierzehnten Krankheitstage an oder geheilter Blatternkranker aktive Lymphe nach 48stündiger Einwirkung im Reagensglase hemmt oder tötet. „Diese antivirulente Kraft des Serums Geimpfter ist nicht an das Auftreten einer Haut-

eruption gebunden, denn sie tritt nach jeder Vaccination auf, gleichgültig, auf welchem Wege dieselbe stattgefunden hat. Das Auftreten der antivirulenten Eigenschaften des Serums ist an eine bei den verschiedenen Tierarten verschiedene Inkubationsdauer gebunden, welche bei derselben Tierart immer die gleiche und unabhängig von der Art der vorgenommenen Vaccination ist. Die Dauer dieser antivirulenten Beschaffenheit des Serums ist bei den verschiedenen Tierarten verschieden, beim Menschen kann sie noch 25—50 Jahre nach der Infektion nachgewiesen werden, verschwindet aber oft früher". Nach ihren Untersuchungen soll die Hautimmunität von längerer Dauer sein, als die Virulicidie des Serums, nach *Camus* ist die erworbene humorale Immunität sehr stabil und dauerhaft, überdauert die Hautimmunität; aber zur Erzielung einer den Organismus schützenden sicheren Immunität muß jene einen höheren Grad erreichen. Zurückhaltender äußern sich *Prowazek*, *Beaurepaire* und *Aragao* auf Grund der Ergebnisse, welche sie mit der Verimpfung eines Gemisches von Pockenrekonvaleszentenserum und Blatternpustelinhalt auf die Kaninchenhornhaut hatten. Aber auch sie konnten, wenn auch keine vollständige Abtötung, so doch eine Abschwächung des Virus feststellen. Die Untersuchungen von *Gins* und von *Sato* in jüngster Zeit haben jedoch neuerlich das Auftreten virulicider Eigenschaften des Serums nach Vaccination beim Kaninchen ergeben.

Daß eine Wiederholung der vaccinalen Immunisierung die geschwundenen antivirulenten Stoffe im Serum wieder erscheinen läßt, haben bereits *Béclère*, *Chambon* und *Ménard* für Revaccinationen mit Pustelbildungen nachgewiesen, doch sei die neu gewonnene antivirulente Kraft von kürzerem Bestand, oft nur wenige Tage nachweisbar. Diese Befunde sprechen unter anderem für die Zweckmäßigkeit der schon vor einem Jahrhundert eingeführten Wiederimpfungen zwecks Wiederbelebung der Immunität, indem man von der empirisch gewonnenen Voraussetzung geleitet wurde, daß bei Revaccinationen mit Pustelbildung eine Vermehrung des Virus im Impfprodukte stattfindet und daß damit auch eine Steigerung der seit der ersten Impfung abgeschwächten Immunität zustande kommt. Es gelang ja auch tatsächlich, mit dem Inhalt solcher Revaccinationspusteln mit Erfolg von Arm zu Arm zu überimpfen. In den letzten Jahren hat *Paschen* den Nachweis erbracht, daß eine Vermehrung von Elementarkörperchen bei Wiederimpfungen nicht nur in den Pustelbildungen, sondern auch in den Bläschen der Frühreaktionen Platz greift, so daß eine immunitätssteigernde Wirkung der Revaccination auch in den Fällen bloßer Frühreaktionen zugesprochen werden muß, während *Paul* und *Gins* einen immunitätssteigernden Effekt den Frühreaktionen nicht zugestehen. Im gleichen Sinne wie *Paschens* Deduktionen aus seinen mikroskopischen Befunden



sind die serologischen Ergebnisse *Sobernheims* zu beurteilen, welcher durch Revaccination von Kaninchen jedesmal ein Wiederauftreten der seit der letzten Impfung geschwundenen antivirulenten Eigenschaften des Serums ohne Rücksicht auf den Revaccinationserfolg erzielen konnte; nicht nur bei allergischer Reaktion, sondern sogar beim Ausbleiben eines jeglichen Revaccinationseffektes war eine Steigerung der Virulicidie nachzuweisen. Nunmehr ist aus *Sobernheims* Institut eine Arbeit von *Fujii* erschienen, welche die Prüfung der diesbezüglichen Verhältnisse am menschlichen Serum zum Gegenstande hat. Im Gegensatz zum Kaninchen scheinen nach diesen Versuchen beim Menschen die antivirulenten Stoffe im Serum überhaupt schwerer nachweisbar zu sein. Denn es ergab sich nur eine leichte antivirulente Wirkung des Serums Geimpfter im Gegensatz zu Ungeimpften, deren Serum überhaupt keine viruliciden Eigenschaften zeigt und nach Revaccinationen war entweder keine oder nur eine mäßige Steigerung der Virulicidie des Serums zu erkennen[1]).

Immerhin ist es für die folgenden klinischen Betrachtungen von Wichtigkeit, daß das Auftreten antivirulenter Stoffe im Serum beim Tiere nicht nur nach Erstimpfung, sondern auch nach Revaccination, bei letzteren ohne Rücksicht auf die Reaktion sicher nachgewiesen werden kann, für den Menschen auf Grund des merklichen Unterschiedes im Verhalten des Serums Geimpfter und Ungeimpfter im Zusammenhange mit *Paschens* Beobachtungen mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist.

Das Vorhandensein von Immunkörpern im Serum vaccinierter Blatternkranker suchte man auch auf dem Wege über die Komplementbindungsreaktion zu ermitteln. Den positiven Ergebnissen *Joblings* mit dem Serum vaccinierter Menschen und Tiere und mit Variola-Leber- und Milzextrakt oder mit animaler Lymphe als Antigen stehen die negativen Befunde von *Xylander*, *Bernbach*, *Prowazek* und *Yammamotto*, *Tomarking* und *Heller* gegenüber. Mit dem Serum Blatternkranker fanden vollständige oder fast vollständige Hemmung der Hämolyse *Dahm* unter entsprechenden Kontrollen, ferner *Kryloff*, der 96% positive Ergebnisse hatte, und *Sugai*. Als Antigen dienten ihnen animale Lymphe oder Milz-Leberextrakt von Blatternleichen oder Pustelinhalt. *Klein* und nach ihm *Konschegg* verwendeten bei ihren Versuchen wässerige Extrakte von Variolaborken. Auch sie hatten zum großen Teile positive, durch Kontrollversuche gestützte Ergebnisse und gelangen zu dem Schlusse, daß im Serum Variolakranker spezifische

[1]) Vielleicht liegt der Grund für den häufigeren Mißerfolg bei den Versuchen am Menschen in der nicht frühzeitig genug, meist erst nach dem 14. Tage nach der Revaccination vorgenommenen Prüfung der Virulicidie; ihre Dauer soll ja schon beim Tiere oft nur wenige Tage betragen.



Antikörper vorhanden sind, welche nach Ablauf der Erkrankung bald schwinden.

In diesen Tatsachen liegt durchaus kein Widerspruch gegen den vorwiegend cellulären Charakter der Variola-Vaccineimmunität, da das Auftreten von Antikörpern im Blute an den Bestand der Gewebsimmunität gebunden sein dürfte: Ohne Gewebsimmunität ist keine antivirulente Beschaffenheit der Körpersäfte möglich, eine Anschauung, welcher schon *Huguenin* dahin Ausdruck gegeben hat, daß auch die erworbene dauernde Gewebsimmunität bei der Variola-Vaccine sich im Blute abspielt, indem beim Auftreten von Variola-Toxin (Infektion) in den Geweben des Immunen sofort und ausgiebig Antitoxine gebildet werden. Während also die Abwehrbereitschaft des Gewebes den konstanten Faktor darstellt, treten die Abwehrstoffe im Blute nur vorübergehend auf. Ob die Schleimhäute an der Immunität in gleicher Weise beteiligt sind wie die Haut, nämlich wie diese mit der dauernden Eigenschaft ausgestattet, Antikörper zu bilden, ist trotz der Beziehungen zwischen Impfimmunität der Haut und der Schleimhäute nicht sicher. *Casagrandi* ist geneigt, die Immunität der Schleimhäute mit dem Auftreten virulicider Stoffe im Blute in Zusammenhang zu bringen.

Was die Herkunft der humoralen Immunkörper anbelangt, so käme in Betracht, daß außer den Zellen der Epidermis auch Zellgruppen in inneren Organen mit der gleichen Eigenschaft ausgestattet sein können. *Huguenin* nimmt letztere Möglichkeit an. *L. Pfeiffer* führt die Fähigkeit der Zellen innerer Organe zur Antikörperreproduktion auf Pockenkeime zurück, welche in geschützten Gewebsterritorien zurückgeblieben sind.

Insoferne die verschiedenartigen Erkrankungsformen der Variola ein Abbild der mannigfach wechselnden Immunitätsvorgänge bei Geimpften darstellen, können sie den experimentellen Ergebnissen als wertvolle Kontrollen der Anschauungen über die Abwehrvorgänge bei Variola-Vaccine zur Seite gestellt werden.

Insbesonders wird eine Stellungnahme zu folgenden Fragen sich ergeben:

1. Gibt es neben der histogenen Immunität auch humorale Immunitätsvorgänge und welche Bedeutung haben beide für den Gesamtimmunitätszustand des Körpers?

2. Ist die Quelle der im Blute auftretenden Immunkörper ausschließlich in den Zellen des Hautgewebes zu suchen oder ist anzunehmen, daß auch in inneren Organen eine Reproduktion von Antikörpern stattfindet?

3. Laufen die Immunitätsvorgänge gegenüber einer Vaccination bzw. Revaccination ebenso ab wie gegenüber einer spontanen Blatterinfektion?



4. In welchen Immunitätsfaktoren liegt der hauptsächliche Unterschied zwischen einer durch Vaccination gesetzten und der durch Überstehen der Pocken erworbenen Immunität?

5. Wie verhält es sich mit der angeborenen Variola-Vaccineimmunität?

Zur Prüfung dieser Fragen auf Grund klinischer Beobachtungen erweisen sich am verwertbarsten jene Fälle, in denen der Ablauf der Infektion bzw. der auf dieselbe folgenden Krankheitserscheinungen eine deutliche Beeinflussung durch Immunitätsvorgänge erkennen läßt. Mit dem schwankenden Ausmaße der Wirksamkeit vorhandener Schutzkräfte ergeben sich verschiedengestaltige klinische Bilder, welche zunächst einen Rückschluß erlauben sowohl auf den Grad der Immunität, sowie auf die Art und Weise des Ablaufes des Abwehrmechanismus, weiterhin aber auch Anhaltspunkte für die Erkenntnis bilden, ob und inwieweit die Vorgänge der künstlichen vaccinalen Immunität auch für die natürliche, durch das Überstehen einer Pockenerkrankung erworbene Immunität Geltung haben. Schließlich sind aus entsprechenden Krankheitsbildern Einblicke in die Verhältnisse angeborener Immunität zu gewinnen. Die in Betracht kommenden klinischen Beobachtungen sollen daher nach diesen Gesichtspunkten in folgenden Gruppen besprochen werden:

1. Zunächst die als Immunitätsreaktionen eines teilweise immunen Organismus sich darstellenden Blatternformen, die sogenannte Variolois.

2. Die Immunitätserscheinungen bei geblatterten Individuen in Gegenüberstellung zur vaccinalen Immunität, sowie die daraus sich ergebenden vermutlichen Ursachen ihrer Wesensverschiedenheit.

3. Die gewissermaßen auf regelwidrig ablaufende Abwehrvorgänge zurückzuführenden Bilder der hämorrhagischen Blattern.

4. Die angeborene Immunität im allgemeinen und bei Neugeborenen im besonderen.

I. Variolois.

Der Typus der durch Immunität gemilderten Variola ist eine leichte Allgemeinerkrankung mit einem spärlichen, rasch ablaufenden, keine scharf abgegrenzten Entwicklungsstadien aufweisenden Exanthem. Je vollkommener der immunisatorische Apparat funktioniert, um so deutlicher pflegt sich dieses leichte Krankheitsbild auszuprägen. Wir finden daher die leichtesten Formen zumeist bei vaccinaler Immunität, je kürzere Zeit seit der letzten erfolgreichen Impfung oder Revaccination verstrichen ist und ab und zu bei Ungeimpften mit angeborener Immunität. Von dieser typischen Varioloisform heben sich seltenere Fälle ab, die durch ein auffälliges Mißverhältnis zwischen den allgemeinen Anfangserscheinungen und dem Exanthemstadium gekennzeichnet sind.

Die Erkrankung setzt mit heftigen Kreuz- und Kopfschmerzen, Schüttelfrösten, hohem Fieber, großer Hinfälligkeit, zu der sich mitunter Herzschwäche gesellt, ein. Nicht selten ist dabei ein auffallend intensives masernähnliches Prodromalexanthem. Dieser schwere Krankheitszustand unterscheidet sich durch gar nichts von dem Prodromalstadium einer schweren Variola und dauert mitunter sogar fünf Tage. Dann erst fällt die Temperatur kritisch ab und es erscheint ein außerordentlich spärliches Exanthem, aus winzig kleinen Knötchen bestehend, welche kaum von Follikulitiden zu unterscheiden sind, rasch wieder schrumpfen und sich oft ohne Pustelentwicklung zurückbilden. Sie heilen teils ohne Narbenbildung ab, teils hinterlassen sie kleine seichte Narben. Das nach dem Temperaturabfall eingetretene subjektive Wohlbefinden hält dauernd an. Die beobachteten Fälle dieser Art betrafen Personen, die sich nach der landläufigen Annahme in vollkommenem Impfschutz befanden, denn eine wenige Wochen vorher stattgehabte Impfung bzw. Revaccination war reaktionslos gewesen. Die Wirksamkeit der verwendeten Lymphe war in einigen Fällen, die auf der Abteilung selbst geimpft worden waren, durch positive Kontrollimpfungen erwiesen. Dieser bemerkenswerte Gegensatz zwischen auffallender Schwere des allgemeinen Krankheitsbeginnes und der ganz besonderen Geringfügigkeit des Exanthems zeigte sich einmal auch bei angeborener Immunität.

Ein 4jähriges Mädchen, welches schon einige Wochen auf der Scharlachabteilung lag, hier mit einer nachgewiesen virulenten Lymphe ohne Erfolg geimpft wurde, erkrankte infolge einer Hausinfektion an einer Variola mit spärlichem Abortivexanthem, dem äußerst heftige Prodromalerscheinungen gleich den oben geschilderten vorangingen.

Diese Fälle heben sich in klinischer Hinsicht ganz auffällig von dem gewöhnlichen Krankheitsbilde der Variolois ab, welches zumeist eine Übereinstimmung in der Intensität der allgemeinen Erscheinungen und des Exanthems bietet. Sie gestatten demnach den Schluß auf eine Verschiebung der Immunitätsvorgänge in dem Sinne, daß die Hautimmunität fast vollständig erhalten bleibt, die Abwehrvorrichtungen gegen eine schwere Allgemeinschädigung durch das Virus bzw. durch seine Gifte ungenügend sind. Erblickt man in den Prodromalerscheinungen einschließlich den Rash Toxinwirkungen, so muß in solchen Fällen schwererer toxischer Erscheinungen mangelhafte Antitoxinbildung bzw. verzögertes unzureichendes Auftreten von Antitoxinen im Kreislauf vorliegen. Mit Rücksicht auf die in diesen Fällen besonders auffällig vortretende Promptheit der Antikörperbildung im Hautgewebe finden wir in der Annahme ausschließlicher Hautgewebsimmunität keine befriedigende Erklärung für die geschilderten klinischen Erscheinungen. Analog dem durch das Tierexperiment erwiesenen Auftreten virulicider Stoffe im Blute bei jeder Impfung und Wiederimpfung



wäre daher auch jeder natürliche Variolainfekt von einer Virulicidie des Blutes gefolgt und je nach der Raschheit und der Menge, in welcher die das Virus tötenden Stoffe im Kreislauf erscheinen, bliebe die Erkrankung entweder ganz aus oder es käme zu den in ihrer Heftigkeit verschieden abgestuften Krankheitsformen bis zu den in Rede stehenden mit den schweren Allgemeinerscheinungen, während der Immunitätsmechanismus des Hautgewebes sich manchmal auch in entgegengesetzter Richtung abspielen kann. Mit den allgemeinen Immunitätsvorgängen lassen die verschiedenartigen Bilder des Exanthems bei der Variolois oft keinen Zusammenhang erkennen. Hinsichtlich seiner Reichlichkeit hängt das Exanthem gewiß vor allem von der Menge der in die Hautcapillaren gelangenden Keime ab. Bei der Variolois gelangen infolge der lebhaft einsetzenden Virulicidie des Blutes im allgemeinen nur wenige Keime zur Agglutination (*Pirquet*), ihre weitere Entwicklungsmöglichkeit steht aber letzten Endes doch in Wechselwirkung zu den im Hautgewebe vorhandenen Antikörpern. Daher finden wir bei der Variolois einmal das beschriebene Abortivexanthem (analog der vaccinalen Frühreaktion), ein andermal sehen wir als besonders charakteristisch die Entwicklung stark erhabener, intensiv entzündlicher Knötchen mit verhältnismäßig kleinen Pustelchen an der Spitze derselben (Akneform) und über das varizellenähnliche Exanthem nähert sich das Bild desselben mit der fortschreitenden Abnahme der immunisatorischen Leistungsfähigkeit der Haut dem gewöhnlichen Blatternexanthem. Wir können also klinisch feststellen, wie das Exanthem nach Zahl, Form und Ablauf seiner Efflorescenzen die vorhandene Immunität der Haut zum Ausdruck bringt, wie wenig Übereinstimmung es aber oft mit den allgemeinen Krankheitserscheinungen zeigt und welche Divergenzen daher zwischen letzteren und dem Grade der Hautimmunität bestehen. Schon angesichts dieser Unstimmigkeiten zwischen allgemeinen und Hauterscheinungen bei der Variolois drängt sich uns die Frage auf, ob die im Kreislauf erscheinenden antivirulenten Stoffe ausschließlich ein Produkt der Abwehrtätigkeit des Hautgewebes sind oder ob sie auch aus Zellgruppen innerer Organe stammen.

Noch dringlicher taucht diese Frage gegenüber den Erscheinungen der durch das Überstehen einer Blatternerkrankung erworbenen Immunität auf.

II. Die natürliche erworbene Variola-Immunität.

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß das Überstehen der Blattern zumeist einen bleibenden Schutz gegen eine nochmalige Erkrankung durch Spontaninfektion zurückläßt, nicht aber gegen Blatterninokulation und gegen Vaccination, so daß jemand, der einmal Pocken überstanden hat, nach einem individuell verschieden langen Zeitraume wieder



mit Erfolg inokuliert bzw. vacciniert werden kann. Die Inokulation eines vor längerer Zeit Geblatterten kann entweder nur einen Lokalerfolg bewirken ohne nachfolgende Allgemeinerkrankung oder es folgt eine Variolois. Vorkommnisse beider Art finden sich unter anderem bei *Pirquet*, zitiert nach *Reiter*. Ich hatte während der Kriegsepidemie Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der mit Rücksicht auf die eigenartigen Verhältnisse, unter denen er sich abspielte, für die Beurteilung der Immunitätsvorgänge besonders verwertbare Erscheinungen darbietet.

Eine Blatternpflegerin, die vor mehr als zwei Jahrzehnten die Pocken überstanden hatte und vor Antritt ihres Dienstes erfolglos vacciniert worden war, infizierte sich während der Blatternpflege infolge Abschürfungen an den Fingern und bekam entsprechend den Rhagaden lokale Blatternpusteln, welche von keiner allgemeinen Blatternerkrankung gefolgt waren.

Wir finden an einem und demselben durch eine vorangegangene Pockenerkrankung immunisierten Individuum einerseits Vaccine-Immunität und vollen Schutz gegen eine natürliche, auf dem Wege über die Rachenschleimhaut erfolgende Variolareinfektion (denn die Pflegerin war nicht an Blattern erkrankt, obwohl sie schon vor der Inokulation mehrere Wochen Blatternpflegedienst geleistet hatte). Weiterhin aber bestand auch Schutz gegen eine Allgemeinerkrankung nach der Inokulation, dagegen Empfänglichkeit der Haut für eine cutane Blatterninfektion.

Für das verschiedene Verhalten des Hautgewebes gegenüber den cutanen Infekten einerseits mit Vaccine, anderseits mit Variola-Virus kann eine ausreichende Erklärung in der ungleichen Virulenz der beiden Erreger gefunden werden, auch technische Mängel bei Ausführung der Vaccination und weniger aktive Lymphe könnten in Betracht kommen. Die andere Erscheinung aber, nämlich die Immunität gegenüber einer natürlichen Inhalationsinfektion und das Ausbleiben einer Allgemeinerkrankung nach positiver Variola-Inokulation ist durch bloße Gewebsimmunität kaum in befriedigender Weise zu erklären. Das gleiche gilt für die längst bekannte Tatsache, daß der durch Überstehen der Pocken erworbene Schutz gegen Vaccination gewöhnlich früher verloren geht als die Immunität gegen eine neuerliche Blatternerkrankung.

Übrigens zeigt auch die vaccinale Immunität manchmal ähnliche Unstimmigkeiten: einerseits kann bei bestehender vaccinaler Immunität eine natürliche Variolainfektion von einer in ihren allgemeinen Symptomen sogar recht heftigen Erkrankung gefolgt sein, wie die oben besprochenen Fälle von toxischer Variolois lehren. Andererseits besteht trotz wiedererwachter vaccinaler Empfänglichkeit der Schutz gegen eine spontane Variolaerkrankung fort. Letztere Beobachtung konnte während der Blatternepidemie einige Male bei Wiederimpfungen von Ärzten und Pflegerinnen des Blatternspitals gemacht werden, welche im Verlaufe



ihres mehr als 2 Jahre dauernden Blatterndienstes wiedergeimpft, ab und zu eine Reaktion sogar mit Pustelbildung zeigten und doch vor Durchführung dieser neuerlichen Schutzimpfung nicht an Variola erkrankt waren.

Die durch eine Variolaerkrankung erworbene Immunität ist demnach gekennzeichnet durch den langen, zumeist dauernd anhaltenden Schutz gegen eine neuerliche allgemeine Pockenerkrankung, während das Hautgewebe seine Empfänglichkeit für Vaccination und Variolainokulation viel früher wieder erlangt. Bei der vaccinalen Immunität dagegen nimmt die allgemeine Abwehrfähigkeit des Organismus meist rascher ab als die Hautimmunität. Für dieses verschiedene Verhalten gegenüber einer spontanen Infektion einerseits und einer cutanen Vaccine- oder Variolainsertion andererseits stellt *Süpfle* zwei Erklärungsmöglichkeiten auf: Entweder wäre hierbei der Unterschied in der Menge des einverleibten Virus maßgebend, welche bei der cutanen Vaccine- und Variolaeinverleibung weit größer ist als bei der natürlichen Infektion, oder der immunisierte Organismus reagiert wie bei der Revaccination auch bei der spontanen Variolainfektion mit einer allergischen Lokalerscheinung (an der Stelle der unsichtbaren Protopustel), aber es kommt zu keiner Allgemeinerkrankung infolge des herrschenden Immunitätszustandes. Zu diesen Erklärungsversuchen wäre folgendes zu bemerken: Die geringere Keimzahl bei der natürlichen Infektion könnte in Betracht kommen bei einer vorübergehenden flüchtigen Berührung mit Blatternkranken, dürfte aber für den vorliegenden Fall nicht zutreffen, da hier infolge des anhaltenden Aufenthaltes der Pflegerin in einem Raum mit mehr als zwanzig Blatternkranken eine beträchtliche Menge von Keimen auch auf dem gewöhnlichen Infektionswege in den Organismus gelangen konnte. Der zweite Erklärungsversuch *Süpfles* besagt uns dasjenige, was wir für den Abwehrmechanismus Immunisierter gegen eine spontane Variolainfektion überhaupt anzunehmen geneigt sind, ohne daß er uns nähere Aufschlüsse über das Wesen jenes Immunitätszustandes gibt, welcher den Ausbruch einer allgemeinen Erkrankung verhindert.

Aus einer ausschließlichen Gewebsimmunität der Haut ist dieser Schutz kaum abzuleiten, weil die Haut selbst im vorliegenden Falle dem Variolavirus, in anderen Fällen der Vaccine gegenüber sich als nicht ausreichend immunitätstüchtig erweist. Aus diesen Tatsachen, welche feststehende Wechselbeziehungen zwischen der Immunität des Hautgewebes und allgemeiner Immunität vermissen lassen, ergibt sich notwendigerweise die Folgerung, daß außer der Schutztätigkeit des Hautgewebes noch ein weiterer Faktor zur Erzielung jener Abwehrvorgänge vorhanden sein muß, welche allgemeine Immunität zur Folge haben. Diese angenommene zweite Immunitätskomponente, auf welcher nicht ausschließlich aber überwiegend die rechtzeitig einsetzende Virulicidie des Blutes beruhen dürfte, wäre in einer Antikörperbildungsbereitschaft



der Zellen innerer Organe zu suchen. (Vielleicht spielen in Analogie mit anderen Infektionskrankheiten auch hier Milz und Knochenmark eine wichtige Rolle. Für das Knochenmark zum mindesten sind starke Beziehungen zum Blatternvirus aus den Blutbildern namentlich schwerer Pockenformen zu ersehen). Auf diese Immunitätskomponente wäre dann hauptsächlich der Schutz gegen eine natürliche Variolainfektion zurückzuführen. Sie käme durch das Überstehen einer Pockenerkrankung in der Regel in weiterem und zeitlich dauerndem Ausmaße zustande als durch vaccinale Immunisierung.

Die Abwehrvorgänge spielen sich daher in verschiedener Weise ab, je nachdem, ob der die Immunität auslösende Infekt eine Allgemeinerkrankung (Variola) oder eine den Allgemeinerscheinungen gegenüber zurücktretende, hauptsächlich lokale Reaktion (Vaccine) zur Folge hat. Dabei müßte für die Vaccineinfektion ohne Rücksicht auf die Art der Einverleibung immer der gleiche Immunisierungstypus festgehalten werden, auch wenn durch dieselbe kein sichtbarer lokaler Reaktionsherd gesetzt wird (in Übereinstimmung mit der in der Einleitung zitierten experimentellen Beobachtung, daß auch nach intravenöser Einverleibung von Lymphe der Erreger sich in kürzester Zeit im Hautgewebe ansiedelt und schon wenige Stunden nach der Injektion in der Blutbahn nicht mehr nachweisbar ist). Halten wir uns überhaupt die experimentellen Ergebnisse über das verschiedene Verhalten des Erregers nach Variola bzw. Vaccineinfektion vor Augen, so sehen wir, daß jene Immunitätsverschiedenheiten zusammenfallen mit der verschieden langen Dauer während welcher der Erreger im Kreislaufe zirkuliert. Für den Vaccineerreger ist ein nur flüchtiger Aufenthalt im Kreislaufe nachgewiesen; das seltene Auftreten und die Form eines allgemeinen Vaccineexanthems sprechen gleichfalls für den ausnahmsweisen Übertritt des Erregers in die Blutbahn. Dagegen konnte ein längeres Verweilen des Variolaerregers im Kreislaufe durch einzelne positive Impfversuche mit Variolablut nachgewiesen werden, und die von *Kyrle* und *Morawetz* durchgeführten Übertragungsversuche von Variola auf Affen mittels intravenöser Blutinjektionen ergaben die Möglichkeit, auch in späteren Stadien der Blatternerkrankung noch Infektionen beim Tiere auszulösen. Überdies ist ein neuerlicher Übergang der Variolaerreger in den Kreislauf während des sogenannten zweiten Fiebers im Verlaufe einer Blatternerkrankung schon eine längst bekannte Annahme. Exanthemnachschübe, welche eigentlich die notwendige Folge davon wären, werden in der Regel durch bereits reichlich bestehende Antikörperbildung verhütet, sind jedoch von *Huguéin* u. a. in seltenen Ausnahmsfällen im zweiten Fieber beobachtet worden. Der Unterschied in der Dauer des Verweilens des Erregers im Kreislauf bei Variola und Vaccine wäre demnach als maßgebender Faktor für die Verschiedenheit der durch

die beiden Infektionen bewirkten Immunitätsvorgänge anzusehen. Längeres und wiederholtes Kreisen des Variolaerregers im Blute führt zur vollständigen Schutztüchtigkeit auch in den Zellen innerer Organe. Durch die dauernde Zufuhr größerer Mengen desselben wäre ein anhaltender Anreiz zur Bildung antivirulenter Stoffe in den in Betracht kommenden Zellverbänden gegeben, so daß hier in höherem Maße, als es bei der nur flüchtigen Einwirkung des Vaccinevirus möglich ist, jene Umstimmung der Zellen hervorgerufen wird, welche sie zu rascher Reproduktion von Antikörpern gegenüber späteren Infektionen befähigt. Bei jedem neuen Infekt würde dann eine neue Antikörperwelle auch von den Zellen dieser Organe ausgehen, im Blute erscheinen und ausgiebige Virulicidie bewirken. In demselben Zeitpunkte kann aber die Antikörperbereitschaft des Hautgewebes bereits herabgesetzt sein, so daß die cutane Vaccineeinverleibung ebenso wie die Variolainokulation positive Erfolge ergeben; letztere bleibt aber infolge des prompten Eintrittes virulicider Stoffe aus jenen anderen Antikörperbildungsstätten auf lokale Erscheinungen beschränkt. Selbstverständlich wäre auch zur Erzielung allgemeiner vaccinaler Immunität diese Komponente der Antikörperbereitschaft notwendig, sie würde nur quantitativ und zeitlich hinter der durch eine Pockenerkrankung erworbenen zurückbleiben, entsprechend der vorübergehenden und weniger ausgiebigen Einwirkung des Vaccinevirus auf die Zellen innerer Organe, welche zur Auslösung ihrer Immunitätsbereitschaft notwendig erscheint. Wenigstens vorübergehendes Verweilen des Vaccineerregers im Blute und damit auch in inneren Organen wäre daher Vorbedingung für das Zustandekommen allgemeiner Immunität. *Casagrandi*, welcher mit filtrierter Lymphe immunisierte, nimmt auch an, daß allgemeine Immunität nur mit der Lokalisation des Virus in inneren Organen auftritt und die Immunität der Schleimhäute an das Auftreten von Antikörpern im Blute gebunden ist. Im gleichen Sinne sprechen auch die positiven spontanen Variolainfektionen bei erhaltener Hautimmunität und das Ausbleiben von Erkrankungen nach natürlicher Infektion auf dem Wege über die Schleimhäute bei gleichzeitiger Empfänglichkeit der Haut für inokulierte Variola. Danach wäre also der Schutz gegen eine natürliche Blatterninfektion von dem rechtzeitigen Auftreten antivirulenter Stoffe im Blute abhängig und dieser Immunitätsakt stünde hauptsächlich mit der Funktionstüchtigkeit der Abwehreinrichtungen in den inneren Organen im Zusammenhang.

III. *Variola haemorrhagica.*

Eine Form der Variolaerkrankung, welche als Äußerung von Immunitätsvorgängen angesehen wird, ist die hämorrhagische Variola. Man pflegt bekanntlich zwei Formen derselben zu unterscheiden:



a) Die Purpura variolosa, welche eine im Initialstadium einsetzende, schwere, hämorrhagische Diathese darstellt ohne oder mit nur spurenweiser Exanthembildung.

b) Jene Form, Variola haemorrhagica im engeren Sinne, bei welcher meist erst während des Stadiums der Bläschenbildung Blutungen in den Efflorescenzen auftreten. Eine scharfe Scheidung beider Formen ist kaum haltbar, da Übergänge zwischen ihnen vorkommen, von denen schon *Curschmann* berichtet und welche im Anschlusse an ein hämorrhagisches Anfangsstadium das Auftreten hämorrhagischer Bläschen erkennen lassen. Beide Formen betreffen häufig vor längerer Zeit Geimpfte und außerdem ist ihnen ein mehr oder weniger beschleunigter Verlauf des Exanthems gemeinsam, nachdem der Ausbruch mitunter ein verzögerter war. Das scheinbare Ausbleiben des Exanthems bei der Purpura mag vielleicht durch dieses verspätete Erscheinen desselben verursacht sein, denn Fälle, die über den fünften Krankheitstag hinaus am Leben bleiben, weisen gewöhnlich ein, wenn auch spärliches Exanthem auf, meist aber erfolgt der tödliche Ausgang schon früher. Die Variola haemorrhagica im engeren Sinne, welche gewöhnlich erst im Laufe der zweiten Krankheitswoche zum Tode führt, geht mit einem reichlichen Exanthem einher, dessen Efflorescenzen aber auffallend klein bleiben. In den seltenen Fällen, welche in Genesung übergehen und daher eine Beobachtung des ganzen Krankheitsverlaufes ermöglichen, vermißt man eine eigentliche eiterige Veränderung des Bläscheninhaltes, derselbe wird nur etwas trüber. Dann trocknen die Bläschen ein und hinterlassen nach Abfallen der Borken kleine Narben. Das zweite Fieber der Variola macht sich hier nicht geltend, weil die Temperaturen anhaltend hoch sind, so daß auch die Senkung während der Eruption fehlt. Dementsprechend sind auch die übrigen Allgemeinerscheinungen anhaltend schwer.

Die hämorrhagischen Formen sind demnach durch zwei eindrucksvolle Erscheinungen gekennzeichnet:

1. die hämorrhagische Diathese,

2. die Eigentümlichkeit der Entwicklung und des Ablaufes des Exanthems: Häufig verspätete Eruption, Spärlichkeit bzw. Kleinheit der Efflorescenzen ohne eigentliche Suppuration.

Hämorrhagien bei Infektionskrankheiten werden bekanntlich im allgemeinen auf Schädigungen der Gefäßwände durch starke Giftwirkung seitens der Krankheitserreger zurückgeführt (hämorrhagischer Scharlach, Hautblutungen, bei schwerer toxischer Diphtherie, bei Sepsis usw.). Der Grad der Toxizität eines Infektionsprozesses wird zunächst abhängig sein von der Menge der in den Blutstrom gelangenden Erreger; je größer die Zahl der Erreger, desto reichlicher die Menge der produzierten Toxine, und außerdem von einer nicht ausreichenden oder



verspätet einsetzenden Bildung von Antitoxinen. Wenden wir nun diese Hypothese auf die hämorrhagischen Pockenformen an, so wäre speziell für die Purpura variolosa mit ihren schweren toxischen Erscheinungen sofort nach dem Einsetzen der Erkrankung zunächst eine ungehinderte Vermehrung und ein massenhafter Übertritt von Erregern in die Blutbahn anzunehmen, welcher Umstand auf eine verspätete, ungenügende Bildung und Überführung von entsprechenden Antikörpern in den Kreislauf schließen läßt, so daß die toxische Schädigung voll zur Auswirkung kommt. Für die Spärlichkeit des Exanthems wäre im Sinne *Pirquets* das Überwiegen der hüllenlösenden Antikörper als Ursache der Unwirksamkeit der Agglutinine gegenüber den zerstörten Erregern nicht abzulehnen, obgleich für die eigentliche Exanthementwicklung der hämorrhagischen Formen noch besondere Immunitätsverhältnisse der Haut in Betracht kommen dürften. Denn das Exanthem ist nicht nur spärlich, der Ausbruch ist auch meist etwas verzögert, die dem Ausbruch folgende Entwicklung beschleunigt, namentlich der Übergang vom Knötchen zum Bläschen ein rascher. So erscheint uns klinisch als wesentliches Moment der hämorrhagischen Formen das auffällige Mißverhältnis zwischen den Allgemeinerscheinungen und dem Exanthem, ein Befund, dem wir in milderer Form bei der toxischen Variolois mit abortivem Exanthem begegnet sind. Die hämorrhagischen Pockenformen würden daher eine exzessive Steigerung des klinischen Bildes der toxischen Variolois darstellen und auf eine besonders namhafte Störung der vaccinalen Immunitätsvorgänge zu Ungunsten der die Viruliсidie des Blutes und damit die Immunität der Schleimhäute bedingenden Antikörperbildung zurückzuführen sein, während die noch ausreichend erhaltenen Schutzvorrichtungen der Haut in einem mehr oder weniger varioloisähnlichen Exanthembilde sich äußern und selbst noch in dem voll entwickelten Exanthem der Variola haemorrhagica im engeren Sinne zu erkennen sind. Die Hypothese *Pirquets* von der Zerstörung großer Virusmengen durch reichlich nachgebildete hüllenlösende Antikörper setzt voraus, daß massenhafte Vermehrung des Virus im primären Infektionsherde stattgefunden hat, nachdem eine Vermehrung im Kreislaufe selbst nicht anzunehmen ist. Der zunächst einsetzende Schutz muß daher in einer ausgiebigen Viruliсidie im primären Infektionsherde gesucht werden. Wenn man auf dem Standpunkte reiner Gewebsimmunität verharrt, unter Zugrundelegung gleichmäßiger Ausbreitung derselben auf die Haut und auf die Schleimhäute, so müßte die Produktion der hierzu notwendigen Antikörper in den Zellen der Respirationsschleimhaut stattfinden, wo der primäre Infektionsherd gewöhnlich seinen Sitz hat. Nachdem uns aber die klinischen Beobachtungen bei hämorrhagischer Variola, sowie bei der toxischen Variolois das Ausbleiben der Viruliсidie an der primären Infektions-



stelle bei gleichzeitig erhaltener Hautimmunität vor Augen führen, so ist die Einheitlichkeit der Haut- und Schleimhautimmunität kaum aufrecht zu erhalten, vielmehr die schon oben ausgesprochene Annahme berechtigt, daß Immunität der Schleimhaut und erfolgreiche Abwehr der natürlichen Infektion gegeben ist mit der ausgiebigen Zufuhr von Antikörpern aus den inneren Organen in den Kreislauf.

Derlei Verschiebungen des Immunitätszustandes mögen wohl in bestimmten individuellen Einflüssen somatischer oder vielleicht auch psychischer Natur begründet sein, deren Wesen noch fraglich, gewiß nicht für alle Fälle gleichartig sein dürfte. *Kahler* und *Zuelzer* betonen, daß die Purpura variolosa besonders häufig gut genährte, kräftige, vor längerer Zeit geimpfte Leute unterhalb des vierzigsten Lebensjahres befällt, eine Beobachtung, welche durch meine 16 Fälle von hämorrhagischen Pocken nicht bestätigt wird. Unter diesen befinden sich 11 Geimpfte, deren Impfung 2—3 Jahrzehnte zurücklag, und fünf Personen, welche überhaupt *nie geimpft* worden waren. Von den elf Geimpften waren sieben über vierzig Jahre alt, davon betrafen 6 Fälle Frauen, welche nahe dem Klimakterium standen; 3 waren 19—27 Jahre alt, 1 Mann zählte über 30 Jahre. Das einzig Einheitliche, das den Fällen zugrunde lag, war das Intervall von mehreren Jahrzehnten seit der letzten Impfung. Besonders kräftige Konstitution und gute Ernährungsverhältnisse waren bei keinem zu beobachten, eher konnte man an Schädigungen durch den Kriegszustand denken, die entweder durch bereits damals einsetzende Ernährungsschwierigkeiten und andere durch den Krieg herbeigeführte Kümmernisse veranlaßt sein konnten oder wie in einem aus dem Felde heimgekehrten Purpurafalle auf Strapazen und Aufregungen im Felde zurückgeführt werden könnten.

Zur Illustrierung der fünf Purpuraerkrankungen *Ungeimpfter* diene folgende kurze Zusammenstellung:

1. Frau, 46 Jahre alt; düsterrotes, scharlachähnliches Exanthem mit reichlichen Blutungen der Haut und der Schleimhäute. Exitus am fünften Krankheitstage, kein Blatternexanthem.

2. 10jähriger Knabe, masernähnliches Exanthem mit zahlreichen Petechien. Am 4. Krankheitstage vereinzelte Knötchen am Stamme und an den Extremitäten mit geringer Vermehrung in den nächsten Tagen. Exitus am 8. Krankheitstage, immer noch spärliches Exanthem.

3. 34jähriger Mann mit reichlichen Hautblutungen neben einem konfluierenden makulösen Exanthem. Am 4. Krankheitstage spärlicher Ausbruch von Blatternknötchen. Tags darauf Exitus.

4. 7jähriges Mädchen. Hautblutungen neben einem düsterroten, scharlachähnlichen Exanthem. Blutungen aus allen Schleimhäuten. Exitus am 3. Krankheitstage. Kein Blatternexanthem.

5. $4^1/_2$jähriges Mädchen. Düsterrotes Exanthem, hämorrhagisch durchsetzt, Blutungen der Mund- und Nasenschleimhaut. Am 5. Krankheitstage Auftreten einzelner Variolaknötchen am Abdomen. Am 6. Krankheitstage Exitus ohne nennenswerte Vermehrung des Exanthems.



Also auch hier begegnen wir überall dem schweren Allgemeinzustand und den Blutungen im Prodromalstadium. Das spärlich bleibende Exanthem zeigte regellose Lokalisation und trat zweimal am 4., einmal am 5. Tage auf, einmal war es am 5. Tage zur Zeit des Exitus noch nicht vorhanden, in einem Falle erfolgte der Tod schon am 3. Krankheitstage, also vor der normalen Eruptionszeit. Im großen und ganzen verläuft der Prozeß nicht anders als bei Geimpften und ist durch das schwere toxische Moment im Krankheitsbeginn gekennzeichnet, welches häufig vor dem Ausbruch des Exanthems letalen Ausgang herbeiführt. Dort, wo der Tod etwas später erfolgt, war auch in diesen Fällen Spärlichkeit des Exanthems, unregelmäßige Verteilung und manchmal auch verzögerte Eruption zu bemerken. Ob diese Erscheinung auch hier auf intensiver Einwirkung hüllenlösender Antikörper auf eine große Menge von Virus beruht, wie das spärliche Exanthem bei erworbener Immunität entzieht sich unserer Erkenntnis, weil wir nichts darüber wissen, ob der weitere Verlauf des Exanthems Immunitätserscheinungen zeigen würde. Näherliegend ist die Annahme, daß der nicht immunisierte Organismus einer besonders virulenten Infektion gegenüber unter Umständen in seiner natürlichen Reaktionsfähigkeit derart versagt, daß allgemeine Durchgiftung auftritt und auch die zur Exanthembildung erforderlichen Immunisationsvorgänge verspätet oder in ungenügender Weise einsetzen. Tatsache bleibt jedenfalls das weit häufigere Auftreten der hämorrhagischen Formen bei Geimpften, so daß sie eher durch wesentliche Störung im Gleichgewichte der verschiedenen Faktoren vaccinaler Immunität als durch Immunitätsmangel überhaupt zustande kommen dürften.

IV. Angeborene Immunität.

Fälle angeborener Immunität sind von älteren Autoren in den Zeiten häufiger Blatternepidemien immer wieder vermerkt worden. *Jenner* nahm an, daß Kinder von durch Pockenerkrankungen immunisierter Eltern, wenn auch in geringerem Maße, immun seien. Auch die verhältnismäßige Gutartigkeit der Blatternerkrankungen unter einer Bevölkerung mit endemischen Blattern gegenüber der schweren und hochletal verlaufenden Variola bei nicht durchseuchten Völkern wird auf wenigstens teilweise Immunität zurückgeführt. Vereinzelte Fälle natürlicher Unempfindlichkeit für Vaccine und Variola sind ab und zu immer wieder zu beobachten und es ist nicht unmöglich, daß dieselbe auf einer durch Variolaerkrankungen oder durch Vaccinationen erworbenen Immunität der Eltern und Voreltern beruht. Jedenfalls sind solche Vorkommnisse nicht häufig und die individuelle Unempfänglichkeit gleichwie anderen Infektionskrankheiten gegenüber oft nur eine vorübergehende. Im Kindesalter ist diese natürliche Immunität nicht



häufiger vorhanden als im späteren Leben, im Gegenteil tritt gerade bei ungeimpften Kindern der ersten Lebensjahre die Variola in schwerer Form mit einem hohen Prozentsatz von Todesfällen auf, ein Umstand, der heutzutage bei uns zum großen Teil auf Rechnung des besseren Impfzustandes der späteren Lebensjahre zu setzen ist. Auch ein negatives Ergebnis einer Erstimpfung, welche einwandfrei auf natürliche Immunität zurückzuführen wäre, ist bei Kindern ebenso selten wie bei Erwachsenen.

Außer dem bereits unter der toxischen Variolois besprochenen Falle angeborener Vaccine- und teilweiser Pockenimmunität eines Kindes steht mir eine zweite Beobachtung von noch ausgeprägterer Immunität eines fünfjährigen Mädchens zur Verfügung, welches, ohne Erfolg vacciniert, die denkbar leichteste Blatternerkrankung mit im ganzen fünf Efflorescenzen darbot, während seine Geschwister, die in der Inkubationszeit positiv geimpft worden waren, trotzdem eine heftigere Erkrankung mit reichlicherem Exanthem zeigten.

Für alle diese Fälle natürlicher Unempfindlichkeit suchen wir die Ursache in einer durch Vererbung veranlaßten, aber zu verschiedenen Zeiten in verschiedenem Grade zur Geltung kommenden Zustandsänderung jener Zellen, welche für den Ablauf der Infektionsvorgänge in Betracht kommen. Daß angeborener Schutz gegen Variola seltener zu beobachten ist als gegen andere Infektionskrankheiten, mag in einer allgemeinen Empfänglichkeit des Menschengeschlechtes für diese Krankheit begründet sein. Doch ist nicht zu übersehen, daß auch für andere Infektionskrankheiten die Empfänglichkeit vielfach verbreiteter sein dürfte, als es den Anschein hat, weil leichte Erkrankungen im Kindesalter namentlich unbemerkt bleiben und uns angeborene Immunität im späteren Leben vortäuschen (*Scharlach*). Dieser Umstand kommt für die Pocken kaum in Betracht, da derart harmlose Erkrankungen bei Ungeimpften zu den größten Seltenheiten gehören. Allerdings spricht auch wieder dieses Moment für die Tatsache, daß ein auch nur partieller natürlicher Schutz gegen Variola fast niemals vorkommt.

Dagegen taucht immer wieder und unabhängig von der angeborenen Immunität im allgemeinen die Frage auf, ob nicht Neugeborene und unter diesen besonders Säuglinge in den ersten Lebenstagen und -Wochen sich eines besonderen Schutzes gegen Infektionskrankheiten überhaupt und auch gegen Variola erfreuen. Ist man bei Infektionskrankheiten im allgemeinen ausschließlich an ganz zufällige Ereignisse gebunden, welche an einem Material von Neugeborenen die Beobachtung natürlicher Immunitätserscheinungen ermöglichen, so stand für die Variola das vaccinale Experiment zu Gebote, welches aus den Ergebnissen, das die Impfung in den ersten Lebenstagen zeigt, einen Rückschluß auf die natürlichen Immunitätsverhältnisse gestattet. Die in dieser Richtung

zuerst von *Bollinger*, *Burckhardt*, *Eimer*, *Lothar*, *Mayer* und *Führbringer* angestellten Untersuchungen bewegten sich in Anlehnung an *Rickerts* Impfversuche an trächtigen Schafen und deren Jungen in der Richtung, daß auf Grund während der Gravidität vorgenommener Vaccinationen der Mütter nach Beziehungen zwischen der Vaccineimmunität dieser und der Neugeborenen geforscht wurde. Aus ihren häufigen negativen Ergebnissen der Impfung solcher Kinder schlossen die genannten Autoren auf eine verminderte Empfänglichkeit der Neugeborenen postkonzeptionell geimpfter Mütter. Dagegen fand *Wolff*, daß bei 46 Neugeborenen die Impfung immer positiv ausfiel, gleichgiltig, ob eine Impfung der Schwangeren vorausgegangen war oder nicht, und führt die häufig negativen Impfergebnisse früherer Untersucher auf Fehler in der Impftechnik zurück, welche bei Neugeborenen besondere Genauigkeit und Gründlichkeit erfordert; eine höhere Immunität gegen Vaccine kann er nach seinen Versuchsergebnissen nicht zugeben. Die von *Franz* und *Kuhner* mit allen Kautelen in der Durchführung unternommenen Impfversuche an einem Material von 300 Neugeborenen ergaben 30% negative Impfungen im Durchschnitt mit dem höchsten Prozentsatz von 36,5, welcher auf jene Kinder entfiel, deren Mütter während der Schwangerschaft mit positivem Erfolg revacciniert worden waren, und dem niedrigsten von 25,2%, welcher die Kinder postkonzeptionell nicht revaccinierter Mütter betraf. Demnach scheint das Versagen der Vaccination bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen auch unter Umständen, welche technische Mängel ausschließen, ein häufigeres Vorkommnis darzustellen, als späterhin und dann in einer von der Mutter überkommenden Immunität begründet zu sein. Auch *Huguénin* führt diesen meist bald wieder schwindenden Schutz in der allerersten Lebenszeit nicht nur auf eine Variolaerkrankung, sondern auch auf ausgiebige Vaccineimmunität der Mütter zurück.

In jüngster Zeit brachte mir eine Hausepidemie in einer hierortigen Entbindungs- und Säuglingspflegeanstalt wertvolles Material zur Beleuchtung dieser Frage, weil sich in diesem Falle die ganz ausnahmsweise Gelegenheit darbot, das Verhalten einer größeren Reihe von Neugeborenen der ersten Lebenswochen nicht nur gegen Vaccine sondern auch gegen eine Variolainfektion zu erfahren. Ich habe über diese Beobachtungen seinerzeit in der Gesellschaft der Ärzte ausführlich berichtet und komme hier nur insoweit auf dieselben zurück, als sie für die Stellungnahme zur Möglichkeit einer von der Mutter übertragenen, wenn auch bald vorübergehenden Variola-Vaccineimmunität in den ersten Lebenstagen von Bedeutung sind.

Infolge eines aus einer variolaverseuchten Landgemeinde in die Anstalt eingeschleppten Blatternfalles waren 14 Neugeborene im Alter von einem bis zu zwanzig Lebenstagen anhaltend und ganz gleichartig

einem und demselben Blatterninfekt ausgesetzt. Die nach Feststellung des ersten Blatternfalles vorgenommene Vaccination hatte bei zweien von ihnen ein positives Ergebnis; von diesen war der eine zur Zeit der Impfung einen Tag alt; 9 zeigten teils keine, teils Frühreaktionen, von 4 Fällen wurde mir das Impfergebnis nicht bekannt. An Blattern erkrankt sind im ganzen 8; 6 blieben verschont, darunter auch die beiden positiv Geimpften. Bei den Erkrankten war die Impfung entweder erfolglos geblieben oder als Frühreaktion abgelaufen. Die Erkrankung selbst trat nur in zwei Fällen als typische Variola auf, in einem derselben in konfluierender Form mit tödlichem Ausgang. Die übrigen 6 boten ganz eindeutig das Bild einer durch teilweise Immunität gemilderten Variola (Variolois) dar mit sehr spärlichem Exanthem und kleinsten Efflorescenzen, welche, regellos über den Körper verstreut, an verschiedenen Körperstellen gleichzeitig auftraten und einen wesentlich beschleunigten Entwicklungsgang zeigten. Auch die Prodrome waren leicht, mit geringen Temperatursteigerungen verbunden. In zweien dieser leichten Fälle trat um den 6. Krankheitstag ein höherer Temperaturanstieg auf, dem bald der Exitus folgte. Es handelte sich dabei wohl um ein beschleunigt einsetzendes zweites Fieber, wofür auch die Trübung des Bläscheninhaltes in diesem Zeitpunkte spricht. Zweimal kam es während des zweiten Fiebers zu einem Exanthemnachschub.

Aus diesem Verhalten Neugeborener gegen eine Vaccine- und Variolainfektion geht hervor:

1. daß sie mit Ausnahme von zweien Vaccineimmun waren,
2. gleichzeitig mit einer teils vollständigen, teils mindestens partiellen Immunität gegen eine natürliche Variolainfektion ausgestattet waren.

Ad 1. Deutlicher noch als aus den negativen Impfungen, welche ja auch auf technische Mängel zurückgeführt werden könnten, ergibt sich die Vaccineimmunität aus den Frühreaktionen. Aus den beiden positiven Impfergebnissen geht hervor, daß verminderte Aktivität der Lymphe ausgeschlossen werden kann.

Ad 2. Der natürliche Schutz war in 4 Fällen ausreichend, um eine Variolaerkrankung überhaupt zu verhüten. Für die beiden positiv Vaccinierten ist das Ausbleiben der Erkrankung mit mehr Wahrscheinlichkeit auf Rechnung der künstlichen Immunisierung zu setzen. Von den 8 Erkrankten zeigte die überwiegende Mehrzahl ein durch Immunität beeinflußtes Krankheitsbild.

Stand nun in diesen Fällen die natürliche Immunität der Neugeborenen mit wirksamen Schutzkörpern der Mütter in Zusammenhang und auf welche Weise?

Betreffend den Impfzustand der Letzteren sei nur kurz erwähnt, daß sie durchwegs in früher Kindheit mit Erfolg geimpft und während des Krieges zum großen Teil wieder geimpft worden waren. In der An-



stalt wurden sie mit dem Auftreten des ersten Blatternfalles alle nochmals revacciniert und zwar mit negativem Ergebnis. Außerdem geht aber ihre Immunität auch daraus hervor, daß alle Mütter in der Anstalt dem Blatterninfekt ausgesetzt gewesen sind und keine von ihnen erkrankte. Die Mütter der erkrankten Kinder erwiesen sich auch dem anhaltenden und innigen Kontakt gegenüber immun, welcher durch ihren Aufenthalt in der Blatternbaracke und durch das Stillen der Kinder gegeben war. Lassen diese Tatsachen somit deutlich den Bestand von Variola-Vaccineimmunität der Mütter erkennen, so sind die mehr oder weniger ausgesprochenen Immunitätserscheinungen fast aller Neugeborenen in diesem Falle mit großer Wahrscheinlichkeit als von den Müttern überkommen anzusehen. Für die Art und Weise dieser Immunitätsübertragung käme unter der Voraussetzung eines vorwiegend cellulären Charakters der Variola-Vaccineimmunität zunächst eine fötale, von der Mutter überkommene Antikörperbildungsbereitschaft bestimmter Zellverbände beim Neugeborenen in Betracht, wie sie für die natürliche Immunität in späteren Lebensaltern angenommen wird. Der Widerspruch zwischen der außerordentlichen Seltenheit natürlicher angeborener Immunität im späteren Leben und dem hier bei 12 unter 14 Neugeborenen erwiesenen natürlichen Blattern-, bzw. Vaccineschutz würde darin seine Erklärung finden müssen, daß jene eigentümliche, auf Vererbung beruhende Zustandsänderung der Zellen im Leben nach der Geburt fast ausnahmslos sehr bald verloren geht, gewöhnlich nach Ablauf einiger Lebenswochen nicht mehr vorhanden ist.

Der andere Weg eines Überganges mütterlicher Immunität wäre in der Übertragung von Schutzstoffen gelegen, welche durch den Placentarkreislauf während der Schwangerschaft und bei Brustkindern auch nach der Geburt durch die Milch auf passivem Wege dem Organismus der Neugeborenen zugeführt würden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen, betreffend das Vorhandensein antivirulenter Stoffe im Blute geimpfter und revaccinierter Tiere und Menschen, schließen die Möglichkeit eines Übertrittes von Antikörpern durch die Placenta nicht aus. Nach *Béclère*, *Chambon* und *Ménard* kann die antivirulente Substanz während der Dauer ihres Bestandes im Kreislaufe die Placenta passieren und aus dem Blute der Mutter in den Kreislauf des Fœtus übergehen. In diesem Vorgange sehen die Autoren die Hauptbedingung für eine angeborene Immunität. Sie konnten bei einer 22jährigen, als Kind positiv geimpften Schwangeren, welche am 31. Tage vor ihrer Entbindung einer fast reaktionslosen Wiederimpfung unterzogen worden war, nicht nur drei Wochen nachher in ihrem Serum sondern auch im Blute des Neugeborenen virulicide Stoffe durch deutliche Hemmung der Wirksamkeit einer erprobten Lymphe nachweisen. Auch ohne vorangegangene Wiederimpfung während der Schwanger-



schaft (wie in den in Rede stehenden Fällen) könnten im mütterlichen Blute noch Antikörper vorhanden sein und placentar übergehen, da der Bestand antivirulenter Kräfte im Blute zwar von verschieden langer Dauer aber auch beim Menschen mitunter noch viele Jahre nach der Impfung nachweisbar ist, wie die früher zitierten experimentellen Ergebnisse lehren. Auch der relativ hohe Prozentsatz negativer Vaccinationsergebnisse bei Neugeborenen solcher Frauen, welche während der Schwangerschaft nicht wiedergeimpft wurden (siehe die Untersuchungen von *Franz* und *Kuhner*), spricht für eine solche Möglichkeit. Außerdem aber wäre für Brustkinder vielleicht von größerer Bedeutung der Übergang virulicider Stoffe durch die Milch.

Den diesbezüglichen Versuchen von *Ehrlich*, aus denen er eine Übertragungsmöglichkeit von Schutzstoffen durch die Milch gegen verschiedene Infektionskrankheiten ableitet, folgten unter anderem die von *Löffler*, *Widal* und *Sicard*, *Landouzy* und *Griffon*, *Hamburger* an Tieren, *Achare* und *Bensaudi*, *Landouzy* und *Griffon*, *Salge* am Menschen, deren schwankende, durchaus nicht übereinstimmende Ergebnisse in Einklang stehen mit den praktischen Erfahrungen, welche immer wieder bei verschiedenen Infektionskrankheiten gemacht werden können, daß die bis heute noch vielfach behauptete absolute Immunität von Säuglingen oft nicht zutrifft. Eine Übertragung mütterlicher Immunität durch Säugung ist daher nur mit starken Einschränkungen zuzugeben und sicher nicht als regelmäßiges Ereignis zu betrachten.

Untersuchen wir nun die Umstände, unter welchen bei Variolavaccine günstige Bedingungen für den Übergang mütterlicher Schutzstoffe durch die Milch gesetzt werden, so müssen wir vor allem ein Wiederauftreten von Antikörpern im mütterlichen Blute voraussetzen. Nach Ablauf einer Infektion schwinden bekanntlich die Schutzstoffe aus dem Kreislauf früher oder später vollständig oder zum großen Teile, so daß sie für eine passive Immunisierung auf dem Umwege durch die Milch kaum mehr in Betracht kommen dürften. Halten wir an der Annahme fest, daß bei jedem neuen Infekt auch von neuem ein Zuströmen von viruliciden Stoffen ins Blut stattfindet, so haben wir damit die Bedingungen gegeben, unter welchen bei Variolavaccine ausnahmsweise Immunität durch Säugung eintreten könnte. Für diese Hypothese des Wiedererwachens geschwundener Virulicide des Blutes unter dem Einflusse einer Infektion auch ohne folgende Erkrankung besitzen wir aber in den oben erwähnten neueren Untersuchungen von *Sobernheim*, *Gins*, *Sato* u. a. eine verwertbare Stütze. Für die in Rede stehende Beobachtungsreihe sind diese Voraussetzungen vorhanden gewesen, sie geben uns eine befriedigende Erklärung für die von der Regel so auffällig abweichenden Immunitätserscheinungen dieser Säuglinge. Es würden demnach außer placentar auch post partum wahrscheinlich in reichlicherem



Ausmaße durch die Milch der Mütter, welche einem Variolainfekt anhaltend ausgesetzt waren, antivirulente Stoffe auf die Kinder übergegangen sein, wodurch bei letzteren Immunität verschiedenen Grades wenigstens für die Dauer dieses Variolainfektes herbeigeführt wurde.

Aber auch in diesen Fällen, welche unter gleichmäßigen Infektions- und Immunitätsbedingungen standen, zeigt sich die Unbeständigkeit der Immunisierung durch mütterliche Schutzstoffe an ganz beträchtlichen Schwankungen des Immunitätsgrades, für welche eine äußere Ursache nicht zu ersehen ist. Übrigens entsprechen die Erscheinungen solcher natürlicher passiver Immunisierung den Ergebnissen der künstlichen passiven Immunisierungsversuche von *Camus* mit dem Serum vaccinal immunisierter Tiere: Das virulicide Serum schützt nur bei Einverleibung desselben kurz vor oder nach dem Eindringen des Virus; so verleihen auch die von der Mutter auf das Neugeborene übergehenden Antikörper Immunität nur gegenüber einem gleichzeitigen Infekt des Säuglings nicht aber fürs spätere Leben.

Der ungenügende, nicht nachhaltende Schutz, welchen passive Immunisierung verleiht, dürfte auch der Grund für zwei klinische Eigentümlichkeiten der Variola Neugeborener sein: Das zweite Fieber in den leichten varioloisartigen Fällen und der verhältnismäßig häufige Exanthemnachschub in der zweiten Fieberperiode.

Das zweite Fieber der Pocken wird auf die Entwicklung einer zweiten Generation von Erregern in der Haut zurückgeführt, welche samt ihren Toxinen wieder im Blute erscheint. Bei der Variolois beobachten wir in der Regel kein zweites Fieber, weil mit der Niederlassung des Erregers in der Haut und mit der Ausbildung des Exanthems die volle Leistungsfähigkeit der antikörperbildenden Zellen wieder hergestellt ist, so daß die nun einsetzende, reichliche Reproduktion von antivirulenten Stoffen ein neues Anwachsen des Erregers verhütet. Bei der Variolois Neugeborener müssen daher diese Abwehrmaßnahmen gegen eine neue Vermehrung des Virus ausbleiben oder ungenügend sein. Eine Erklärung finden wir in der Annahme passiver Immunitätsvorgänge bei den Erkrankungen Neugeborener gegenüber der auf Antikörperbildung der eigenen Organzellen beruhenden aktiven Immunität der gewöhnlichen Variolois. Sind die der Variolois analogen Erkrankungen Neugeborener lediglich in einer Zufuhr von mütterlichen Schutzstoffen begründet ohne aktive Beteiligung der eigenen Zellen an der Immunisation, so ist es leicht möglich, daß letztere auch zur Zeit des zweiten Anwachsens des Erregers noch mangelt, die passiv einverleibten Schutzstoffe aber gegenüber diesem neuerlichen Ansturm von Erregern mitunter versagen. So fanden auch zwei ganz leichte Varioloisfälle von Säuglingen im zweiten Fieberstadium ein tödliches Ende.



Auf die gleiche Ursache sind wahrscheinlich auch die relativ häufigen Exanthemnachschübe im zweiten Fieber zurückzuführen (zweimal unter 8 Fällen). Das Ausbleiben eines frischen Exanthems im zweiten Fieber bei Variola wird auf rasch und ausgiebig einsetzende Virulicidie zurückgeführt, welche als Folge der durch den ersten Infekt bereits gesetzten Immunitätsbereitschaft der Zellen die im Kreislauf neuerlich erscheinenden Erreger abtötet. Bei der Variola der Neugeborenen mögen wohl auch für diesen Vorgang die passiv erworbenen Immunkörper nicht ausreichen, eigene Antikörperbildung aber noch nicht im ausgiebigen Maße stattfinden, so daß es zu einer neuerlichen Aussaat von Erregern ins Hautgewebe kommen kann. Ob diese verlangsamte Eigenbildung von Schutzstoffen in einer Eigentümlichkeit des Zellprotoplasmas des Neugeborenen ihre Ursache hat oder eine Folge der passiven Immunisierungsvorgänge ist, welche für den Krankheitsverlauf vom Anfang an bestimmend sind, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden. Für eine geringe Reaktionsfähigkeit der Zellen auf den Reiz des Variola-Vaccineerregers spricht übrigens auch die bekannte Schwierigkeit der Erzielung eines positiven Impfeffektes bei Neugeborenen, welcher nur bei sorgfältigster Technik zu erreichen ist.

Die geschilderten Immunitätserscheinungen bei Säuglingen und die versuchten Erklärungen ihres Zustandekommens können selbstverständlich nur auf Fälle dieser Art Anwendung finden, bei welchen die Infektionsvorgänge unter ganz bestimmten, oben auseinandergesetzten Bedingungen stattfinden. Für die Beurteilung der Variola-Vaccineimmunität Neugeborener überhaupt wären vergleichende Beobachtungen von entscheidendem Werte, für welche jene Umstände nicht zutreffen, die wir als besonders günstig für die Annahme anhaltender passiver Immunisierung von der Mutter her kennen gelernt haben. Leider stehen mir Fälle dieser Art nicht zur Verfügung.

Angeborene Immunität Neugeborener wird auch auf dem Wege aktiver Immunisierung durch eine Blatternerkrankung der Schwangeren angenommen, wobei die Übertragung des Erregers durch die Blutbahn erfolgen könnte. In der Literatur finden sich vereinzelte Fälle verzeichnet, daß Kinder blatternkranker Schwangerer weder mit Blattern, noch mit Blatternnarben behaftet zur Welt gekommen sind, auch extrauterin nicht erkrankten und gegen Vaccine immun waren. Dieser Immunität würde vermutlich eine intrauterin überstanden Variola sine exanthemate zugrunde liegen. Die Möglichkeit intrauteriner Infektion ergibt sich auch aus dem Absterben des Foetus von Schwangeren, welche an Blattern erkrankt sind. In dem diesbezüglichen, von mir beobachteten Falle war an dem fünf Monate alten Foetus keine Spur eines Blatternexanthems zu sehen. Die auf dem Wege der Blutbahn von der Mutter erfolgende Infektion konnte durch Toxine schon im



Prodromalstadium sein Absterben herbeigeführt haben. In 2 Fällen von Blatternerkrankungen Schwangerer am Ende der Gravidität erfolgte die Geburt das eine Mal während der Eruption, das andere Mal bei vollentwickeltem Exanthem; beide Male kamen die Kinder gesund zur Welt und erkrankten am 12. Lebenstage an Variola mit tödlichem Ausgang. Die Infektion war also erst während des Geburtsaktes oder post partum erfolgt. Es sei noch bemerkt, daß diese Kinder von ihren Müttern nicht gestillt wurden.

Eine besondere Bedeutung für den Schutz gegen Variola im extrauterinen Leben scheint die aktive intrauterine Immunisierung nicht zu besitzen. Denn einerseits ist die Infektion auf dem Wege der Blutbahn in utero ein weit selteneres Ereignis als die auf natürlichem Wege erfolgende Infektion post partum, andererseits hat die intrauterine Übertragung des Variolavirus bzw. seiner Toxine häufiger das Absterben der Frucht zur Folge als die Geburt eines immunisierten gesunden Kindes.

Eine weitere Möglichkeit wäre in der Immunisierung der Frucht durch die Schutzstoffe der blatternkranken Schwangeren gegeben, als passive intrauterine Immunisierung. Dieselbe könnte von dem Momente an einsetzen, wo Antikörper reichlich in den Kreislauf eingetreten sind. Sie scheint aber von geringer Wirksamkeit zu sein, zu mindestens bald nach der Geburt aufzuhören. In einem der oben erwähnten beiden Fälle, da die Geburt erst auf der Höhe der Exanthemausbildung erfolgte, also in einem Zeitpunkte, in welchem mütterliche Schutzstoffe durch den Kreislauf auf die Frucht schon übergegangen sein konnten, war eine Immunisierung des Kindes auf diesem Wege im extrauterinen Leben wenigstens nicht mehr wahrzunehmen.

Schlußsätze.

Die besprochenen klinischen Bilder geben demnach hinsichtlich der Immunitätsverhältnisse bei Variolavaccine folgenden Annahmen Raum:

1. Neben der Immunität des Hautgewebes, welche eine mehr oder weniger lange andauernde und allmählich sich abschwächende Bereitschaft der Gewebszellen zur Antikörperbildung darstellt, ist zur Erzielung allgemeiner Immunität das Auftreten von antivirulenter Stoffe im Blute erforderlich.

2. Zur Reproduktion von Antikörpern gelegentlich einer Infektion sind im immunen Organismus nicht nur Epidermiszellen, sondern auch Zellenverbände innerer Organe befähigt. Die im Blute erscheinenden antivirulenten Stoffe dürften hauptsächlich der Abwehrtätigkeit innerer Organe entstammen. Dafür spricht der auffällige Gegensatz fast vollkommener Hautimmunität zur ungenügenden Ausbildung antitoxischer Eigenschaften des Blutes bei den schwer toxischen Formen der Variolois und bei der Purpura variolosa.

3. Die Schleimhäute scheinen nicht so andauernd und nicht im gleichen Maße mit Abwehrbereitschaft ihrer Zellen ausgestattet zu sein als die äußere Hautdecke. Ihre Immunität ist viel mehr von dem Auftreten antivirulenter Stoffe im Kreislaufe abhängig. Eine massenhafte Virusvermehrung an der primären Infektionsstelle der Schleimhaut bei spontaner Infektion, welche als Ursache des Auftretens schwer toxischer Erscheinungen trotz gut erhaltener Hautimmunität anzunehmen ist, wäre nicht erklärlich, wenn die Schleimhautimmunität mit derjenigen der Haut immer übereinstimmen würde.

4. Das Überstehen einer Blatternerkrankung schafft auf Grund einer anhaltenden Einwirkung des im Blute kreisenden Erregers auf die Zellen innerer Organe eine erhöhte Abwehrtüchtigkeit der Letzteren, während die Vaccination wegen des flüchtigeren Aufenthaltes des Erregers im Blute und in inneren Organen diese Komponente der Schutzvorrichtungen weniger nachhaltig ausgestaltet. Natürliche, erworbene Immunität durch überstandene Variolaerkrankung verleiht daher sichereren und dauernderen Schutz gegen eine neue spontane Blatterninfektion als Vaccine, denn

5. der natürliche Blatterninfektionsvorgang erfordert gegenüber dem an der Infektionsstelle sich vermehrenden und von da ins Blut gelangenden Erreger ein sofortiges ausgiebiges Einströmen von viruliciden Stoffen in den Kreislauf und in die Schleimhäute, setzt also für eine erfolgreiche Abwehr eine prompt einsetzende Tätigkeit der Schutzeinrichtungen in inneren Organen voraus. Unter diesen Umständen bleibt auch eine positive Variolainfektion der Haut eine streng lokale Erscheinung und braucht von keiner allgemeinen Erkrankung gefolgt zu sein. Auch die Vaccination kann in solchen Fällen ein ausgesprochen positives Ergebnis haben und spricht ebenso wie die positive Variola-Inokulation ohne Folgeerscheinungen für die Unabhängigkeit der beiden Immunitätskomponenten (Haut und innere Organe) voneinander.

6. Gegenüber der ausnahmsweise vorkommenden angeborenen Variola-Vaccineimmunität, welche ab und zu in späteren Lebensaltern zu beobachten ist und auf vererbten Immunitätseigenschaften der Zellen beruhen dürfte, bestehen unter besonderen Umständen bei Säuglingen der ersten Lebenswochen Immunitätserscheinungen gegen Vaccine und Variola, welche die Merkmale einer passiven Immunisierung erkennen lassen und auf einer Übertragung von mütterlichen Schutzstoffen durch den Placentarkreislauf in utero und post partum durch die Milch der Mutter zurückgeführt werden könnten. Voraussetzung dafür wäre eine wiederholte oder länger anhaltende Einwirkung eines Variolainfektes auf die Mutter, unter dessen Einfluß eine ständige Antikörperbildung mit ausreichenden viruliciden Eigenschaften des Blutes bei dieser stattfindet.

Literatur.

Béclére, *Chambon* und *Mènard*, Ann. de l'inst. Pasteur 1896, 1898, 1899. — *Bernbach*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **49**. — *Calmette* und *Guérin*, Ann. de l'inst. Pasteur 1902, 1906. — *Camus*, *L.*, Journ. de physiol. et de pathol. gén 1908, 1912. — *Casagrandi*, Ann. d'igien. sper. **19**, 3. 1909. — *Chauveau*, Compt. rend. de l'acad. des sciences 1880. — *Councilman*, *Brinkerhoff* und *Tyzzer*, Studies from the Rockefeller Inst. for Res. Philippin. Journ. of science 1906. — *Councilman*, *Magrath* und *Brinckerhoff*, Journ. of med. res. 1904. — *Dahm*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **51**. — *Eimer*, zit. nach *Paschen* in Kraus und Levaditis Handbuch. — *Franz* und *Kuhner*, Zeitschr. f. Kiuderheilk. **13**, H. 3/4. — *Fujii*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., **33**, H. 6. 1922. — *Gins*, Zeitschr. f. Hyg. u. Volkskrankh. **82**; Hyg. Rundsch. 1919. — *Haaland*, Med. Klinik **42**. 1905. — *Hückel*, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 1898, H. 2. Suppl. — *Klein*, Münch. med. Wochenschr. **47**. 1914. — *Knoepfelmacher*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **4**. 1907; Handb. v. Kraus u. Levaditi **1**. — *v. Konschegg*, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1. — *Kraus* und *Volk*, Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien 1907, Mathem.-naturw. Kl. Abt. III, **116**. — *Kryloff*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **60**. — *Kyrle* und *Morawetz*, Wien. klin. Wochenschr. 1915. — *Landmann*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **18**. 1894. — *Lipschütz*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parsitenk. u. Infektionskrankh., Ant. I, Orig., **48**. 1908. — *Martius*, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **17**. 1900. — *Paschen*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 49; Dtsch. med. Wochenschr. 1907; Handb. v. Kraus und Levaditi, Erg.-Bd.; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 49. — *Paul*, Wien. med. Wochenschr. 1915. — *Pfeiffer*, *L.*, Penzold und Stinzing I. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1905. — *Pirquet*, Klin. Studien über Vaccine usw. Wien 1907. — *Prowazek*, Münch. med. Wochenschr. 1908. Protistenkunde 1907. — *Prowazek*, *Beaurepaire* und *Aragao*, Münch. med. Wochenschr. 1908. — *Prowazek* und *Yamamotto*, Münch. med. Wochenschr. 1909. — *Roger* und *Weil*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1902. — *Sato*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **32**. 1921. — *Sobernheim*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 24. — *Sugai*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **49**. — *Sternberg*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **19**. — *Strauss*, *Chambon* und *Ménard*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1890. — *Tomarkin* und *Heller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907. — *Xylander*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **59**. — *Yobling*, Studies from the Rockefeller Inst. for med. Res. 1907, **6**. — *Zuelzer*, Zentralbl. f. med. W. 1874; Berl. klin. Wochenschr. 1872, S. 51 u. 52.



(Aus der Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Dortmund
[Leiter: Prof. Dr. med. *Fabry*].)

Pemphigus foliaceus und Trauma.

Von
Dr. med. **Bockholt,**
Assistenzarzt.

(Eingegangen am 11. Juli 1922.)

Wie weit wir davon entfernt sind, in die Ätiologie des Pemphigus eingedrungen zu sein, beweist am deutlichsten die Verschiedenheit der Theorien, welche zur Erklärung des Wesens dieser Krankheit herangezogen, und die Mannigfaltigkeit der Befunde, welche jeweilig ätiologisch mit dem Pemphigus in Beziehung gebracht worden sind. Untersuchungen, welche von der Annahme ausgingen, der Pemphigus sei eine Stoffwechselerkrankung, führten zu keinem sicheren Ergebnis.

Stüve[1]) konnte im exakten Versuch an einem Pemphigus vegetans nur feststellen, daß die Erkrankung mit einem abnorm gesteigerten Eiweißzerfall einherging. *Boeri*[2]) fand bei einem Fall von Pemphigus vulgaris Pepton in ungewöhnlich großen Mengen im Urin, so daß er die Annahme eines zufälligen Befundes abweisen zu können glaubte. *Baumm*[3]) sah bei Untersuchungen über den Kochsalzstoffwechsel an zwei Patienten in dem schwereren Fall eine erhebliche NaCl-Retention, in dem leichteren jedoch einen normalen NaCl-Stoffwechsel. Auch *Stümpke*[4]) beobachtete Retention von NaCl in einem Falle. *Fodor*[5]) bemerkte bei der Bestimmung der festen Bestandteile des Harnes eine starke Abnahme der Chloride, *Pini*[6]) eine Abnahme der Harnsäure.

Heute stehen sich in der Hauptsache zwei Ansichten gegenüber. Die eine will den Pemphigus als Infektionskrankheit, die andere als Angio- oder Trophoneurose aufgefaßt wissen.

Befunde, welche in der Richtung der erstgenannten Auffassung liegen, sind von *Waelsch*[7]), *Lipschütz*[8]), *Bruck*[9]), *Radaeli*[10]), *Longo* und *Speciale*[11]), *Copelli*[12]) erhoben worden. Anatomische Veränderungen am Nervensystem haben unter anderen *Westberg*[13]), *Eppinger*[14]), *Kreibich*[15]), *Brocchieri*[16]), *Werssilowa*[17]), *Bargum*[18]), *Török*[19]) beobachtet. Alle diese Feststellungen sind aber so wenig eindeutig und übereinstimmend, daß sie über Vermutungen nicht hinausführen.

Angesichts dieser ungeklärten Sachlage kann es nur von Vorteil sein, wenn jeder Fall, welcher einiges Licht in dieses Dunkel bringen oder auch nur nach irgendeiner Seite richtunggebend sein kann, zur allgemeinen Kenntnis gebracht wird. Wir verfügen über zwei Fälle von Pemphigus foliaceus, welche in ihrer Entstehungsweise so auffallende



Übereinstimmung zeigen, daß uns ihre Mitteilung gerechtfertigt erscheint.

Fall 1. Vorausgeschickt sei, daß der Krankheitsverlauf aus gutachtlichen Aktenstücken der Berufsgenossenschaft zusammengestellt wurde und aus diesem Grunde vielleicht nicht ganz lückenlos erscheinen mag. Aus dem Studium dieser Akten geht folgendes hervor:

K. Schl., Vorarbeiter.

Am 28. X. 1911 Fall eines mehrere Zentner schweren Eisenblocks auf die rechte große Zehe. Der Verletzte wird einige Zeit von seinem Kassenarzt behandelt und dann wegen einer eingetretenen Entzündung einer Krankenanstalt in Oberhausen überwiesen.

Dortiger Aufnahmebefund am 20. XI. 1911: Allgemeinzustand ohne Besonderheiten. Auf der Streckseite der beiden Endglieder der rechten Großzehe befindet sich eine ausgedehnte verjauchte Nekrose, reichend bis zum Grundglied. Die beiden Endglieder werden während der Behandlung völlig nekrotisch und werden am 5. XII. 1911 exartikuliert.

Die Heilung erfolgt in der gewohnten Weise. Bei der Entlassung am 23. XII. 1911 ist die Wunde mit einer gesunden Granulation überzogen. An der Haut keine Veränderungen.

Von dem nun weiter behandelnden Kassenarzt wurde am 17 I. 1912 ein Hautarzt zur Konsultation zugezogen, welcher folgenden Befund erhob:

Die Haut des ganzen Körpers, ohne Ausnahme, ist gerötet und an verschiedenen Stellen mit Schuppen und Blasen bedeckt; an einigen Stellen ist das Corium von der Epidermis entblößt und nässend, an anderen zeigen sich mißfarbene Borken. Die ursprüngliche Verletzung an der Zehe ist abgeheilt, aber auch hier ist die Haut schuppend und gerötet. Die Bläschen zeigen sich hauptsächlich an den seitlichen Körperpartien und an den Armen. Ihre Größe ist schwankend, von Hanfkorn- bis Mandelgröße. Sie liegen einzeln oder auch in kleinen Gruppen zusammen und unregelmäßig. Einige sind prall gefüllt, andere zeigen schlaffes Aussehen, manche entleeren auf Druck oder Anstechen eine klare, andere wieder eine getrübte, eiterhaltige Flüssigkeit; vereinzelt ist die Flüssigkeit blutig gefärbt. An einigen Stellen zeigen sich quaddelartige Eruptionen. An verschiedenen Stellen, besonders am Rücken, liegt die Epidermis ganz locker auf, dieselbe verschiebt sich leicht gegen die Unterhaut und läßt die stark gerötete, nässende Unterhaut hervortreten. An einigen Stellen ist unter diesen losgelösten und locker aufliegenden Epidermisfetzen eine zarte neue Epidermis zu sehen; dieselbe ist naturgemäß trocken. Unter den obengenannten Borken, die besonders am behaarten Hinterkopf und an den Händen zu sehen sind, sieht man bei einigen leichte, oberflächliche, mißfarbene, geschwürige Defekte, bei anderen wieder, die sich leicht abschieben lassen, ist die Unterschicht mit zartem Epithel bedeckt. Auf der Mundschleimhaut sind zurzeit keine Eruptionen zu sehen, doch befinden sich an den Mundwinkeln mit einem grauweißen Belag bedeckte leichte kleine Defekte; die gleichen zeigen sich auf der rechten unteren Conjunctiva; die Nasenlöcher sind teilweise verborkt. Die Haare auf dem Kopfe sind zum großen Teile ausgefallen.

An den Armen, besonders den Unterarmen, besteht ziemlich starkes Ödem, auffallenderweise nicht an den Füßen.

Eiweiß und Zucker ist im Urin nicht nachzuweisen.

Die inneren Organe, soweit sie sich bei dem Zustand des Kranken, dem jede Bewegung schwer fällt, untersuchen lassen, scheinen gesund. Durchfälle sind nicht vorhanden und waren auch nicht da. Ein genauer Nervenstatus läßt sich aus dem eben genannten Zustand des Kranken nicht erheben. Die Hautreflexe sind nicht pathologisch verändert.

Es besteht abends leichte Temperatursteigerung bis 38,5, ferner bisweilen Kopfschmerzen, Appetit ziemlich gut. Allgemeinbefinden leidet sehr unter Jucken des ganzen Körpers und Schmerzen derjenigen Stellen, wo das Corium freiliegt. Diagnose: Es handelt sich nach diesem Krankheitsbilde unzweifelhaft um Pemphigus vulgaris, der teilweise schon das Bild des Pemphigus foliaceus zeigt. Differentialdiagnostisch kämen Erythema multiforme bullosum, Impetigo contagiosa generalisata, Epidermolysis bullosa, bullöses Arznei- bzw. septisches Exanthem, generalisiertes Ekzem bzw. Dermatitis bullosa in Frage, doch lassen sich diese unter Berücksichtigung des oben dargestellten Krankheitsbildes leicht ausschließen. Auf die Frage, von welcher Körperstelle die Hauterkrankung ihren Ausgang genommen habe, gab Schl. folgende Auskunft: Die Erkrankung habe an der verletzten Großzehe ihren Anfang genommen. Nach der erfolgten Amputation der Zehe hätten sich nach Abnahme des ersten Verbandes an der Amputationsstelle zwei Blasen gezeigt, worauf er die verbindende Krankenschwester aufmerksam gemacht habe. Diese habe jedoch der Blasenbildung keine weitere Beachtung geschenkt und die Blase mittels einer Nadel geöffnet. Nach einigen Tagen hätten sich auch in der Knöchelgegend des rechten Fußes einige Blasen gezeigt, so daß Verletzter annahm, er sei mit Krätze behaftet gewesen. Da er befürchtete, während der Weihnachtstage im Krankenhaus verbleiben zu müssen, falls er dem Arzte von der vermutlichen Krätze Mitteilung mache, habe er von der Blasenbildung am rechten Fuß dem behandelnden Arzt nichts erwähnt. Schon einige Tage nach der Entlassung habe sich die Hauterkrankung über den ganzen Körper verbreitet. Es wird versichert, daß der Kranke, der auch einen Zeugen für das Auftreten der ersten Blasen am rechten Fuß angibt, einen glaubwürdigen Eindruck macht. Der Kranke gibt ferner an, daß er stets gesund gewesen sei, insbesondere nicht an einer Hautkrankheit gelitten habe.

Am 31. VII. 1912 erfolgte Aufnahme in der hiesigen Klinik. Auf zweimalige Applikation von Neosalvarsan, einmal intravenös, einmal intramuskulär, erfolgte Besserung.

Bei der Entlassung am 18. XII. 1912 waren das Allgemeinbefinden, Nahrungsaufnahme und Verdauung gut. Urin war stets frei von Eiweiß und Zucker. Auch in den Hauterscheinungen war eine wesentliche Besserung eingetreten. An vielen Stellen war die Haut normal, wohl noch gerötet. Am ganzen Körper allerdings noch Neigung zu Blasenbildung.

Am 2. I. 1913 war das Allgemeinbefinden im ganzen gut. Eine Entwicklung neuer Blasen schien nicht mehr stattzufinden. Der ganze Körper war mit Schuppen bedeckt.

Am 2. V. 1913 war der Zustand weiterhin etwas gebessert.

In dem Gutachten vom 9. I. 1914 heißt es, daß keine Änderung eingetreten sei. Der Allgemeinzustand sei gut, die Haut aber noch in ganzer Ausdehnung des Körpers vom Pemphigus befallen. Es bestehe ständiger Aufenthalt im Bett, da Kleider nicht vertragen würden. Dem Vorschlag, sich einer nochmaligen Behandlung in der hiesigen Klinik zu unterziehen, ist der Kranke nicht nachgekommen. Er ist am 25. XII. 1921 gestorben. Als Todesursache wurde Herzschwäche infolge der langdauernden schweren Hauterkrankung festgestellt.

Fall 2. Gefreiter Z.

Vorgeschichte: Oberschenkelschuß am 11. IV. 1918. Behandlung zuerst im Kriegslazarett Oudenarde, darauf im Heimatslazarett in Recklinghausen bis zum 15. VIII. 1919. Nach Angabe des Patienten zeigten sich Anfang Mai 1919 am Rande der noch granulierenden Schußwunde kleine, mit heller Flüssigkeit gefüllte Bläschen, die sich nach und nach auf Rumpf, Gesicht und Kopf ausbreiteten. Nach beiliegendem Krankenblatt waren die Bläschen von einem roten Hof umgeben.



Nach Platzen der Bläschen trat schnelle Überhäutung der geröteten Wundflächen ein. Nach mehrwöchiger privater, spezialärztlicher Behandlung wurde Patient wieder im Reservelazarett aufgenommen. Der ganze Körper war von Blasen und Bläschen bedeckt. Körperlich war Patient sehr heruntergekommen durch immer neu auftretende Schübe von Blasen und Schlaflosigkeit infolge Juckreizes. Die Behandlung bestand in Kamillenbädern und Einpudern. Patient wird am 15. VIII. 1919 auf die diesseitige Station aufgenommen.

Aufnahmebefund: Großer Mann in sehr schlechtem Ernährungszustand. Gesicht, Kopf, Rumpf und Extremitäten zeigen keine normale Hautstelle mehr. Die ganze Körperoberfläche ist von lamellösen, blättrigen, zum Teil feuchten, zum Teil trockenen krustösen Schuppen bedeckt. Die unter den Schuppen oder an schuppenfreien Stellen erscheinende, neu gebildete Epidermis ist gerötet, glänzend, nässend, vor allem in den Gelenkbeugen. Von den nässenden Stellen lassen sich die Schuppen leicht ablösen. Unter den Schuppen sowohl wie an den macerierten Stellen übelriechendes Sekret. An den Füßen besteht geringes Ödem. Patient friert leicht. Kopfhaare sind zum größten Teil ausgefallen.

Diagnose: Pemphigus foliaceus.

Therapie und Verlauf: Zur Beseitigung des übelriechenden Sekrets und der Schuppen Kamillenbad. Einpudern mit Zink. Innerlich Chinin 1 mal 0,5. Abends Veronal.

Die Zusammensetzung des Blutes ist folgende:

Hämoglobingehalt: 42%, Leukocyten 16860, Erythrocyten 4 200 000. Temperatur am Morgen meist 37,5, abends 38,5. Kopf wird mit Pellidolsalbe eingerieben zur Beseitigung der Borken.

30. VIII. 1919. Pat. bekommt Aolan 8,0.

12. IX. 1919. Kamillenbad, abends Codein. Sol. Fowoleri 2 mal 6 Tropfen. Da Pat. fast nie schläft und Veronal nicht mehr wirkt, wird abends hin und wieder Morphium 0,01 gegeben. Allgemeinbefinden zufriedenstellend, Füße geschwollen.

1. X. 1919. Sulfoxylat 1,0 epifascial. Keine Beschwerden.

7. X. 1919. Sulfoxylat 1,0 epifascial. Keine Beschwerden.

10. X. 1919. Tinct. ferri 3 mal täglich einen Eßlöffel. Kamillenbad. Puder. Die Temperaturen bewegen sich meist zwischen 36,7 morgens und 37,6 abends. Allgemeinbefinden unverändert, Appetit genügend. Urinmenge vom 21. IX. 1919 bis zum 10. X. 1919 schwankte zwischen 300—1400 ccm.

22. X. 1919. Sulfoxylat epifascial 1,0. Es besteht noch immer starke Schuppenbildung und Nässen. Die von Zeit zu Zeit verabfolgten Kamillenbäder wirken wohltuend auf den Kranken und beseitigen zugleich Schuppen und Nebenerscheinungen.

6. XI. 1919. Da der Rücken etwas wund gelegen ist, Zinkpastenverband, ebenso auf die Glutäen.

22. XI. 1919. Die Temperaturen steigen an einigen Tagen abends auf 38,3°. Nach verabfolgtem Kamillenbad sinkt die Temperatur für die folgenden 8 Tage auf 37,3°. Füße stark geschwollen. Ödem an den Unterschenkeln.

9. XII. 1919. Patient klagt über Brennen und Schmerzen an den Unterschenkeln, Ichthyolwasserverbände verschaffen ihm Linderung. Schlaflosigkeit nimmt zu. Morphium muß öfter abends verabfolgt werden. Zwischendurch Pyramidon und Adalin.

21. XII. 1919. Die Temperatur schwankte die ganze Zeit über zwischen 36,6° morgens und 37,4° abends. Appetit wird geringer. Das verhältnismäßig gute Allgemeinbefinden läßt nach. Ödeme an den Beinen sind stärker geworden. Stuhlgang war bis dahin regelmäßig und normal.



In der Folgezeit bildete sich ein Absceß am linken Oberschenkel, aus dem sich $^{1}/_{2}$ l Eiter entleerte. Der Pat. wurde immer schwächer. Das linke Bein schwoll stark an.

Am 10. II. 1920 erfolgte der Exitus infolge Marasmus.

Die Art der Veränderung am Integument und der schwere sich hinziehende Verlauf bis zum schließlichen Exitus lassen in beiden Fällen an der Diagnose nicht zweifeln. In die Augen springend ist die Übereinstimmung in der Entstehung des Leidens. Bei beiden das voraufgehende schwere Trauma — Fall eines Eisenblockes bzw. schwerer Schuß. Daran anschließend die Entstehung der ersten Blasen bei dem einen etwa 5—6 Wochen, bei dem anderen ungefähr ein Jahr nach dem Trauma, bei beiden aber, und das ist das Auffallende, in der unmittelbaren Umgebung der Einwirkungsstelle des Traumas, von da über den übrigen Körper sich ausbreitend. Man kann sich des Eindrucks nicht entziehen, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Trauma und dem Pemphigus besteht.

In der mir zur Verfügung stehenden Literatur habe ich einige Fälle von Pemphigus traumaticus verzeichnet gefunden.

Kaposi[20]) berichtete 1890 über eine Wärterin an seiner Klinik, welche sich am Nagelfalz des rechten Mittelfingers mit einem eisernen Nagel geritzt hatte. Wenige Tage nach dieser Verletzung erschienen an der Dorsalfläche des Mittelfingers Blasen, einige Tage darauf welche über dem Handrücken, dann auf der Streckseite des Handwurzelgelenkes. 4 Wochen nach der Verletzung war die Streckseite des rechten Oberarmes mit Blasen besetzt. Später erschienen dann auch Blasen an der rechten Schulter, auf der Brust und weiterhin wahllos an allen Körperstellen in kurzen eruptionsfreien Intervallen.

Schmidt[21]) teilte 1899 2 Fälle von Pemphigus traumaticus mit. Der erste Kranke war zwischen einen Lokomotivpuffer und ein glühendes Eisenstück geraten und hatte dabei eine Verletzung am rechten Unterschenkel davongetragen. Seither entwickelten sich 5—6 mal im Jahre an diesem Unterschenkel bis talergroße Blasen, welche dann platzten und per primam oder unter Geschwürsbildung heilten.

Im zweiten Falle handelte es sich um eine Kontusion des Nerv. ulnaris, welche nach einem Jahr bullöse Exantheme auf der Innenseite des Oberarmes, auf der Beugeseite des Vorderarmes und um das ganze Ellbogengelenk zur Folge hatte.

Mann[12]) demonstrierte 1907 einen Pemphigus traumaticus, welcher im Anschluß an eine vor 9 Jahren durch Trauma erlittene Neuritis am rechten Arm begann und dann immer in Intervallen mit bis hühnereigroßen schlaffen Blasen, vorzugsweise an den Unterschenkeln, rezidivierte.

Joseph[13]) erwähnt, daß viele Pat. angeben, der Pemphigus sei aufgetreten im Anschluß an eine Zahnextraktion, also auch einem Trauma in gewissem Sinne.

Es fragt sich nun, welche Vorstellung man sich pathogenetisch von dem Zusammenhang zwischen Pemphigus und Trauma machen soll. Außer *Kaposi* und *Joseph* hat von den obengenannten, soweit mir aus dem Referat ersichtlich, keiner eine Erklärung gegeben. *Kaposi* nimmt für seinen Fall an, daß es sich um eine aufsteigende Irritation der peripheren Nerven handele, welche allmählich auch auf die vasomotorischen Zentren des Rückenmarks übergriff und nun von hier aus reflektorisch



sich an den verschiedensten Körperstellen durch die Blasenbildung als Ausdruck der vasomotorischen Störung zeigte. *Joseph* denkt daran, daß Mikroorganismen als Erreger durch die Extraktionswunde Eingang in die Blutbahn gefunden hätten. Eine der Infektionstheorie entsprechende Deutung gibt auch *Stümpke*[14]) in zwei interessanten von ihm veröffentlichten Fällen, welche den unsrigen in dem klinischen Charakter ihres Beginnes ähneln, wenn sie auch nicht als Pemphigus traumaticus verzeichnet sind.

Stümpke sah zwei Arbeiter einer Munitionsfabrik, bei denen zuerst eine Blase an einem Finger auftrat. Von hier aus kam es dann bei dem ersten nach etwa 3 Wochen zu Blasenbildung an beiden Armen und an der Zunge, bei dem zweiten nach 4 Wochen zu einer Eruption kleiner Bläschen an dem der ersten Blase entsprechenden Vorderarm, bei beiden im weiteren Verlauf zu universellem Pemphigus. Der erste kam zum Exitus, der zweite zu vorläufiger Heilung nach langem Krankenlager. *Stümpke* glaubt nach eingehenden Feststellungen über die hygienischen Verhältnisse und die Arbeitsbedingungen in der betreffenden Fabrik, daß primär entstandene Wunden an den Fingern die Eintrittsstelle eines anzunehmenden Virus darstellten, analog den Beobachtungen von *Bulloch* und *Pernet*[25]), wonach bei Fleischern im Anschluß an Wunden an Händen und Fingern sich schwerer Pemphigus anschloß.

Stümpkes Fälle weisen in ihrer Entwicklung mit den unsrigen und dem Fall *Kaposis* weitgehende Ähnlichkeit auf, so daß man geneigt sein könnte, wenigstens für diese die gleiche Ätiologie und Pathogenese anzunehmen, falls das heute als Pemphigus vulgaris bezeichnete Krankheitsbild ätiologisch und pathogenetisch keine Einheit sein sollte. Auch für *Stümpkes* Fälle muß ein Trauma, wenn auch leichter Art und vom Patienten unbemerkt, vorausgesetzt werden, wodurch die Wunden gesetzt wurden. Wenn wir uns der Deutung *Stümpkes* anschließen wollen, hätte in unseren Fällen das im Vordergrund stehende Trauma eine mittelbare Rolle gespielt, insofern es die Eintrittspforte für den mutmaßlichen Erreger bereitete. Auffallend ist, daß in dem Fall von *Kaposi* wie auch in *Stümpkes* und unseren Fällen die Blasenbildung von der Initialläsion an der Peripherie einer Extremität mehr oder weniger ausgesprochen schrittweise proximalwärts fortschritt und sich dann über den ganzen Körper ausdehnte. Es läßt das daran denken, daß es sich hier nicht um etwas Zufälliges handelt, sondern daß, ähnlich wie es *Kaposi* für seinen Fall annimmt, auch in unseren Fällen der zugrunde liegende Prozeß, sei er infektiöser oder nicht infektiöser Natur, ein in den Nervenbahnen aufsteigender ist und sich in Form der Blasenbildungen auf die Haut projiziert. In diesem Sinne würde auch eine andere Beobachtung zu verwerten sein, die wir an der hiesigen Klinik machen konnten, von der uns aber leider eingehende Aufzeichnungen nicht zur Hand sind.

Es erschien in unserer Ambulanz ein Herr B. mit einer Erosion am Endglied eines Fingers. Der Versuch, die Erosion zur Überhäutung zu bringen, gelang

zeitweise; aber immer wieder kam es zu Rezidiven. Der Pat. kam uns dann aus den Augen. Nach längerer Zeit erschien er wieder und berichtete, daß ihm in einem anderen Krankenhause das Endglied amputiert worden sei. Der erosive Prozeß war aber damit nicht beseitigt, sondern war mittlerweile auf den Fingerstumpf übergegangen. Während unserer weiteren Behandlung griff er auf die ganze Hand über. Es erfolgte Aufnahme in die Klinik. Aus irgendeinem, heute nicht mehr genau festzustellenden Grunde wurde der erkrankte Arm eines Tages galvanisiert. Kurz darauf kam es zu Blasenbildungen, zunächst am Arm, wo der Strom durchgegangen war, dann am ganzen Körper, in einer Ausdehnung, daß außer dem Gesicht keine Stelle frei blieb. Die Blasen platzten, und es kam dann zu keiner weiteren Blaseneruption mehr, sondern zu einer universellen Desquamation. Es wurde die Diagnose Pemphigus foliaceus gestellt. Der Kranke wurde immer elender und kam infolge Marasmus schließlich zum Exitus.

Dieser Fall reiht sich den obigen insofern an, als auch bei ihm in Gestalt der fortschreitenden Erosion eine primäre Eintrittspforte für einen zu supponierenden Erreger gegeben war. Geht man auch von der Annahme der Infektionstheorie aus, so ist diese allein doch wenig befriedigend; denn man hatte den Eindruck, daß die Blaseneruption, zunächst am Arm, durch das Elektrisieren provoziert worden war. Wenn man sich ein Bild von der Wirkungsweise des Galvanisierens machen will, so erscheint es ganz plausibel, daß bei der Reizempfindlichkeit des Nervensystems gegen den elektrischen Strom durch die Galvanisation irgendwelche Alteration an den Nerven gesetzt wurde, wodurch bestimmte biologische Hemmungen fielen, so daß nun dem dem Pemphigus zugrundeliegenden Prozeß kein Widerstand mehr geleistet und die Eruption ausgelöst wurde, ein Hinweis, daß vielleicht Beziehungen zwischen Pemphigus und Nervensystem bestehen, wenigstens bei einer bestimmten Gruppe dieser Krankheit. Wie dem auch sei, wir sind weit davon entfernt, uns auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen. Es war lediglich unsere Absicht, Tatsächliches mitzuteilen; denn bei der heute noch herrschenden Unsicherheit in der Auffassung des Wesens des Pemphigus und der relativen Seltenheit der Krankheit brauchen wir zunächst Tatsachenmaterial, das uns durch kritischen Vergleich gestattet, das Wesentliche darin zu erfassen und so dem Kern der Dinge näher zu kommen.

Literatur.

[1]) *Stüve*, Stoffwechseluntersuchungen betreffend einen Fall von Pemphigus veg. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **23**, 374. Ref. — [2]) *Boeri*, Peptonuria da pemfigo. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **40**, 415. Ref. — [3]) *Baumm*, Ein Beitrag zum Kochsalzstoffwechsel bei Pemphigus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **100**, 105. — [4]) *Stümpke*, Liegen beim Pemphigus Störungen der Kochsalzausscheidung vor? Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**, 467. — [5]) *Fodor*, Harnuntersuchungen einer Pemphiguskranken. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **24**, 42. Ref. — [6]) *Pini*, Chemische und experimentelle Untersuchungen über einen Fall von Pemphigus veg. Monatsh.



f. prakt. Dermatol. **28**, 143. — [7]) *Waelsch*, Über einen Bakterienbefund beim Pemphigus veg. nebst Bemerkungen zur Differentialdiagnose zwischen Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **50**, 71; Weitere Mitteilungen über einen Bakterienbefund bei Pemphigus veg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **52**, 367. — [8]) *Lipschütz*, Mikroskopische Untersuchungen über Pemphigus chron. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **111**, 675. — [9]) *Bruck*, Biologische Untersuchungen bei Pemphigus vulg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **93**, 371. — [10]) *Radaeli*, Bakteriologische Un ersuchungen über den Pemphigus. Dermatol. Zeitschr. **17**, 614. Ref.; Ein weiterer Beitrag zum Studium der Ätiologie des Pemphigus chron. Dermatol. Zeitschr. **32**, 174. Ref. — [11]) *Longo* und *Speciale*, Weitere Untersuchungen über die Ätiologie und Pathogenese des Pemphigus chron. Dermatol. Zeitschr. **21**, 202. Ref. — [12]) *Copelli*, Bakteriologische Untersuchungen über Pemphigus. Dermatol. Zeitschr. **21**, 744. Ref. — [13]) *Westberg*, Rückenmarksuntersuchungen bei Pemphigus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **34**, 102. Ref. — [14]) *Eppinger*, Zur pathologischen Anatomie des Pemphigus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **34**, 102. Ref. — [15]) *Kreibich*, Über Cystenbildung im Spinalganglion bei Pemphigus malignus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **91**, 380. Ref. — [16]) *Brocchieri*, Il midollo spinale in un caso di pemfigo simplice. Dermatol. Zeitschr. **5**, 67. Ref. — [17]) *Werssilowa*, Ein Fall von Pemphigus vulg., abhängig von parenchymatöser Nephritis. Dermatol. Zeitschr. **17**, 71. Ref. — [18]) *Bargum*, Der Befund des Rückenmarks und peripherer Nerven bei einem Fall von hochgradigem Pemph. fol. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **22**, 533. Ref. — [19]) *Török*, Vorläufige Mitteilungen über Untersuchungen von Pemphiguskranken. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **23**, 74. Ref. — [20]) *Kaposi*, Fall von Pemph. neurotico-traumaticus (hystericus). Sitzungsber. d. k. k. Ges. d. Ärzte i. Wien. Wien. klin. Wochenschr. Ref. in Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **22**, 877. — [21]) *Schmidt*, Über Pemph. traumaticus. Inaug.-Diss. Straßburg 1899. Ref. in Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **57**, 469. — [22]) *Mann*, Verhandl. d. 79. Vers. Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Ber. im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 88, 353. — [23]) *Joseph*, Über Pemphigus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **110**, 399. — [24]) *Stümpke*, Zur Ätiologie des Pemphigus vulg. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**, 681. — [25]) *Pernet* und *Bulloch*, Acute Pemph. a contribution to the aetiology of the acute bullous eruptions. Brit. journ. of dermatol. 1896. Ref. im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **48**, 459.



(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf Albert Apponyi Poliklinik [Vorstand: Prof. *Ludwig Török*].)

Ein Fall von Hidrocystom.

Von

Dr. **D. Kenedy** und **E. Lehner.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Juli 1922.)

Frau L. J., 46jährige Kaufmannsfrau. Familiäre und persönliche Anamnese ergeben nichts Nennenswertes.

Das gegenwärtige Leiden begann vor beiläufig 4 Jahren im Sommer, anläßlich eines stärkeren Schweißausbruches. Es entstanden im Gesichte zahlreiche Bläschen, wobei Patientin geringes Jucken verspürte. Die einzelnen Bläschen öffneten sich nicht und verschwanden angeblich nach einiger Zeit vollständig. Solche Bläscheneruptionen wiederholten sich seither öfters. Während des Winters blieb das Gesicht frei. Seither traten im Sommer, beim Eintreten größerer Hitze, die Bläschen immer wieder auf. Die Anzahl der Bläschen war jedesmal eine verschiedene. Patientin verrichtet sämtliche Hausarbeiten, kocht und wäscht selbst. Die Bläschen treten jedesmal nach einem stärkeren Schweißausbruch auf. Patientin gerät übrigens leicht in Schweiß.

Die zurzeit bestehende Eruption erschien vor einem Tage.

Hautstatus: am 2. VI. 1922. Im Gesichte, an der unteren Partie der Stirne, an beiden Wangen, in der Orbitalgegend, an der Nase sind teilweise zerstreut, teilweise in Gruppen angeordnet, gerstenkorn- bis kleinerbsengroße Bläschen sichtbar, und zwar an der rechten Gesichtshälfte 71, an der linken 56. Manche erscheinen gekochten Sagokörnern ähnlich, andere sind bläulich durchscheinend. Ihr Sitz ist im Corium in verschiedener Tiefe, dementsprechend erheben sich einzelne Bläschen steil über das Niveau der Haut (halbkugelförmig), andere prominieren weniger. Die einzelnen Bläschen sind prallgespannt, von derber Konsistenz und haben keinen hyperämischen Hof. Beim Anstechen entleert sich eine kleine Menge neutral reagierender, wasserklarer Flüssigkeit. Außerdem sind einige stecknadelkopfgroße Acneherde sichtbar.

Wir exzidierten zwei dicht nebeneinanderliegende Bläschen. Das exzidierte Stück wurde in Paraffin eingebettet, in Serienschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin Eosin gefärbt.

Die Diagnose, welche wir auf Hidrocystom stellten, wurde auch durch die histologische Untersuchung bestätigt.

Histologischer Befund.

In den ersten Schnitten (s. Abb. 1) links ist der Durchschnitt eines größeren, unregelmäßig begrenzten, mehrere Einbuchtungen auf-



weisenden Hohlraumes sichtbar, dessen äußerstes Ende im Präparate fehlt. Die Wand dieser papillomatösen Cyste besteht zumeist aus 2, stellenweise aus 4—5 Lagen, nach dem Lumen zu platter, nach außen kubischer Epithelzellen. Die Cyste wurde bei der Excision an ihrem äußersten Ende beschädigt und enthält stellenweise Blut. Rechts von



Abb. 1.

dieser papillomatösen Cyste ist der Durchschnitt eines epithelialen Gebildes zu sehen, welches vollkommen das Aussehen eines Schweißdrüsenganges besitzt. Um ein enges Lumen herum findet man nämlich



Abb. 2.

2 Lagen eines kubischen Epithels. In den folgenden Schnitten läßt sich nachweisen, daß dieses, dem Querschnitt des Drüsenganges ähnliche Gebilde sich in einen weiten gewundenen Gang umwandelt, dessen Durchschnitte als nebeneinander stehende ovale syringomähnliche Hohlräume erscheinen (s. Abb. 1 u. 2). Das Epithel dieser Hohlräume besteht aus einer zweifachen Schicht flach kubischer stellenweise ganz abgeplatteter Zellen. Das Innere der Hohlräume ist fast vollständig mit einer homogenen Masse ausgefüllt, die sich mit Hämatoxylin lichtblau färbt.



In den tieferen Schichten erscheint, dicht neben dem unteren Rande der papillomatösen Cyste, der Durchschnitt eines Schweißdrüsenganges und in den weiteren Präparaten (s. Abb. 3a, b, c) ist die Einmündung dieses Ganges in die papillomatöse Cyste genau zu verfolgen. In der Subcutis unterhalb der Cyste sind dann mehrere, teilweise erweiterte Gänge eines Schweißdrüsenknäuels zu sehen. Einer dieser Durchschnitte ist stark erweitert und zeigt ähnliche papilläre Vorsprünge,

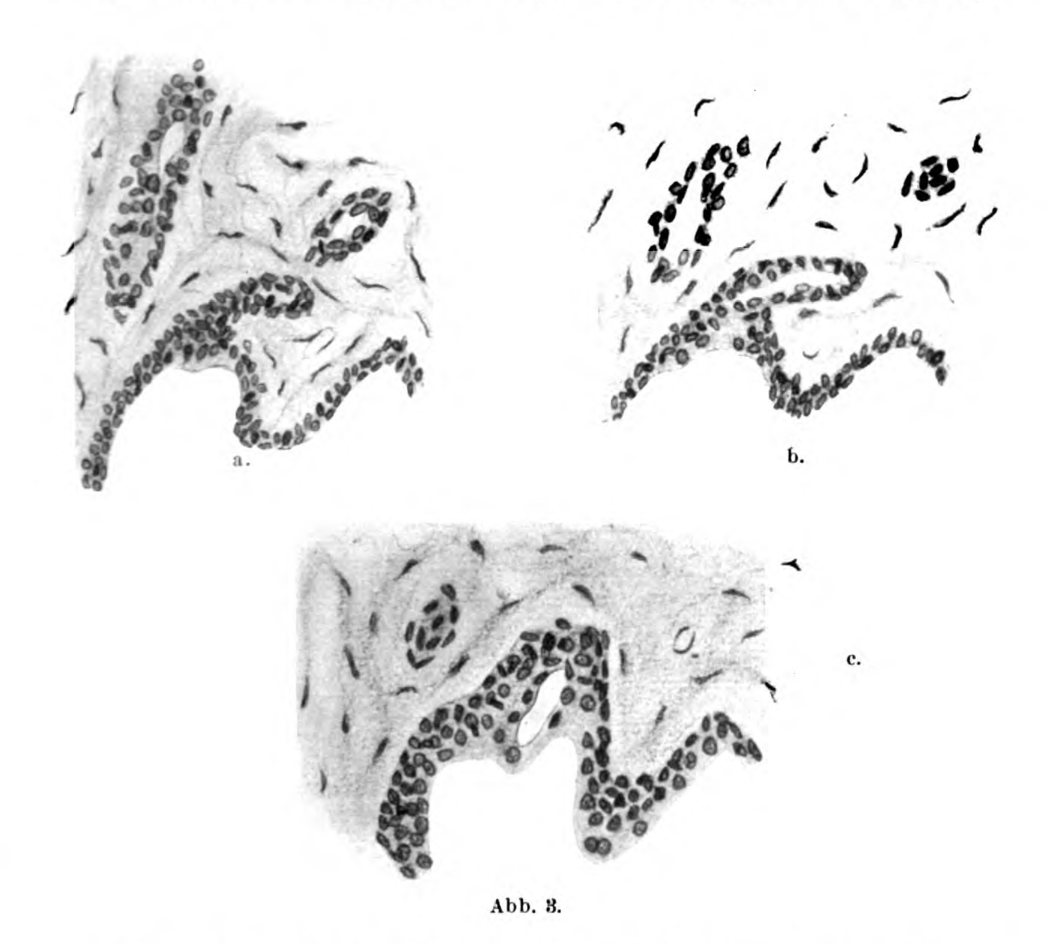


Abb. 3.

wie die papillomatöse Cyste. Die Wandung des letzteren besteht aus einer Tunica propria und aus einer einfachen Lage von Drüsenzellen.

Ein Ausführungsgang war oberhalb der papillomatösen Cyste in keinem Präparate zu finden. Rechts von ihr ist ein Ausführungsgang von der Epidermis bis zur Subcutis leicht verfolgbar, ohne mit der Cyste im Zusammenhang zu stehen.

In diesen Präparaten erscheint eine zweite große, rundliche Cyste (s. Abb. 4). Sie liegt im Stratum reticulare corii. Ihre Wandung ist von ähnlichem Epithel bekleidet, wie die papillomatöse Cyste. Ein Ausführungsgang oberhalb der Cyste war nicht nachweisbar. Dicht neben

ihr ist ein normaler Ausführungsgang sichtbar, der jedoch mit der Cyste in keiner Verbindung steht. Leider fehlte auch hier das Ende der Cyste, so daß ein Zusammenhang mit dem Schweißdrüsenknäuel nicht nachgewiesen werden konnte. Das Innere der Cyste war vollständig leer.

Auf Grund des histologischen Befundes kann behauptet werden, daß die Cysten aus dem Ausführungsgange der Schweißdrüsen entstehen. Hierfür spricht erstens die Tatsache, daß sie jenen Teil der Lederhaut einnehmen, in dem der Ausführungsgang verläuft, zweitens, daß unterhalb der einen Cyste ein erweiterter Schweißdrüsenknäuel gefunden wurde und endlich, daß der Zusammenhang derselben Cyste mit einem unterhalb ihres unteren Randes verlaufenden, etwas erweiterten Gangstücke nachgewiesen werden konnte.

Ein Mündungsstück des Ausführungsganges gegen die Oberfläche



Abb. 4.

zu konnten wir an keiner der beiden Cysten nachweisen. Leider waren die beiden Cysten nicht in ihrer Gänze in dem excidierten Hautstücke enthalten, so daß wir nicht mit voller Bestimmtheit das Fehlen einer Mündung behaupten können. Immerhin sind wir der Ansicht, daß das mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Denn erstens gelangten die Schnitte des größten Teiles der Cysten und darunter gerade die der Oberfläche am nächsten gelegenen Teile zur Untersuchung, zweitens waren neben den Cysten normale Ausführungsgänge anderer Schweißdrüsen sichtbar und drittens haben auch *Jarisch*, *Lebet*, *Darier*, *Jadassohn* das Fehlen dieses äußersten Teiles der Ausführungsgänge oberhalb der Cysten des Hidrocystoms nachgewiesen.

Die Entstehung der Cysten ist unter diesen Verhältnissen leicht zu erklären. Bei stärkerer Schweißproduktion füllen und erweitern sich die, von der Oberfläche losgeschnürten Gänge. Diese Ansicht wurde von *Schidachi* aus der Klinik *Jadassohn* auch experimentell gestützt.



Der papilläre Bau der einen Cyste läßt aber darauf schließen, daß es sich nicht bloß um eine Retention und passive Erweiterung des Ausführungsganges handelt, sondern daß eine Proliferation des Ausführungsgangepithels für die Bildung der Cysten mitverantwortlich zu machen ist.

Eine mäßige Erweiterung und einen papillären Bau fanden wir auch in einem Schweißdrüsenknäuelgang. Es scheint daher, daß es unter Umständen auch in den Knäueln zu Cystenbildung kommen kann, wie dies *Adam* beschrieben hat.

Endlich ist noch zu erwähnen, daß *Jadassohn* im Nachtrag zu der Arbeit *Schidachis* neben einem typischen Hidrocystombläschen eine kleine mit einer Lage niedriger Zellen ausgekleidete Cyste beschreibt, welche sich in dünne Epithelstränge fortsetzte und an das bekannte Bild des Syringoms erinnerte. Dieser Befund legte den Gedanken nahe, daß dieses syringomähnliche Gebilde aus einem Schweißdrüsenausführungsgang entstanden sei. Im Zusammenhang damit wollen wir auf unseren ähnlichen, oben mitgeteilten Befund hinweisen, bei welchen (s. Abb. 2) die Ähnlichkeit mit dem Querschnitte eines Schweißdrüsenganges an einer Stelle ganz auffallend war.

Literatur.

Jarisch, Handbuch der Hautkrankheiten. — *Darier* und *Jadassohn*, Grundriß der Dermatologie. — *Adam*, *Robinson* und *Riecke*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, zit. nach *Török*. — *Lebet*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1904. — *Schidachi*, Arch. f. Dermatol. **83**. 1906.



(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.)

Über Blastomycosis cutis.

Von

K. Herxheimer und **A. Bürkmann.**

(Eingegangen am 24. Juli 1922.)

Nachdem im Jahre 1894 durch *Busse-Buschke* einerseits und *Gilchrist* andererseits die Pathogenität der Hefepilze nachgewiesen wurde, ist man darangegangen, diese beiden Formen der Blastomykose in ihren klinischen Erscheinungen zu unterscheiden; denn die Bezeichnung Blastomykose wurde bald allgemein so gefaßt, daß man hierunter außer den durch die reinen Hefen hervorgerufenen Affektionen (Typus *Busse-Buschke*) auch die Erscheinungen der Haut versteht, die durch Hefepilze und ihnen nahestehende Organismen, deren Rubrizierung in eine bestimmte botanische Klasse noch nicht erfolgen konnte, verursacht wurden (im Sinne *Gilchrist* oder americana).

Zu der ersten Klasse der Blastomykose, wie sie von *Busse* an einem eitrigen Tibiaherd und von *Buschke* an bei demselben Fall aufgetretenen Hauterscheinungen durch den mikroskopischen Nachweis der Hefezellen charakterisiert wurde, gehören nur wenige im Laufe der Zeit mitgeteilte Fälle, so die von *Ormsby-Miller* und *Curtis* u. a. Diese Erkrankung scheint demnach eine der seltensten Mykosen zu sein, die überhaupt zur Beobachtung kommen, wenn man die verhältnismäßig spärlichen Mitteilungen hierüber berücksichtigt.

Häufiger aber kommt die *Gilchrist*sche Form der Blastomycosis vor, bei der manchmal der Nachweis morphologisch erkennbarer Erreger gelingt, sehr oft aber ein Mikroorganismus nicht zur Beobachtung kommt, obwohl aus dem klinischen Bild, sowohl als auch aus der Art und Weise der Abheilung keine andere Erkrankung als Blastomycose in Betracht kommen kann. Zu dieser Art der Erkrankungen der Haut sind zu zählen bis jetzt ca. 55 Fälle, die von *Hyde-Hektoen*, *Anthony* und *Herzog*, *Montgomery*, *Ricketts*, *Gilchrist* selbst, *Stelwagon*, *Dwyer*, *Corselli* und *Frisco*, *Sakurane*, *Fabry-Kirsch*, *Finger*, *Brandweiner*, *Löwenbach* und *Oppenheim*, *Krause* und zuletzt von *Stein* beobachtet wurden, ohne daß ein näher charakterisierbares Virus zu finden war, vielmehr wurden in den meisten Fällen sog. corpusculäre Elemente im Eiterausstrich und in den Schnitten nachgewiesen, d. h. in die Gruppe der Sproß- oder Fadenpilze gehörende hefeähnliche Organismen, von denen man bisher nur weiß, daß sie in den einzelnen Fällen verschieden waren, was die morphologische Struktur anlangt, daß sie im Gegensatz zu den reinen Hefen nur schwer zu züchten waren und daß, wenn ihr Wachstum überhaupt gelang, dieses sehr langsam erfolgte.

In diese letzte Gruppe, die Blastomycosis cutis *Gilchrist* oder americana, möchten wir einen in der Frankfurter Universitäts-Hautklinik beobachteten und behandelten Fall einreihen, dessen ausführliche Krankengeschichte wir folgen lassen.



B. Ph., 23 Jahre alter Kutscher.

Die Familienanamnese ist ohne Belang, desgleichen ist die eigene Vorgeschichte des Erkrankten nicht von Wichtigkeit.

Im Mai 1917 will Patient ein „Geschwür“ unterhalb der Mitte des linken Schlüsselbeins bemerkt haben, das bald wieder abheilte. Im September 1917, also nach 5 Monaten, seien dann, ohne daß das Allgemeinbefinden beeinträchtigt wurde, viele kleine „Pickel“ auf dem Rücken aufgetreten, die stets an Größe zugenommen hätten bis zu Pflaumengröße; bald seien diese Erscheinungen auch am Nacken aufgetreten. Patient ist wegen dieser Hautkrankheit in verschiedenen Reservelazaretten und teilweise bei der Truppe bis Juni 1918 behandelt worden mit zeitweiser Besserung und war dann bis Oktober 1918 gesund geblieben. Damals soll eine hühnereigroße Geschwulst auf der linken Gesäßbacke zutage getreten sein, der sich bald viele andere am ganzen Körper hinzugesellten. Nach abermaliger Behandlung in Lazaretten sei er im Oktober 1919 in die Universitäts-Hautklinik Gießen aufgenommen worden, wo er mit Borwasserumschlägen, Höllensteinätzungen und Herausschneiden der Herde behandelt und im Juni 1920 gebessert entlassen worden sei. Patient sei von da ab im Geschäft seines Vaters als Kutscher tätig gewesen, aber Mitte Mai 1921 habe sich sein Zustand derart verschlimmert, daß er zu einem Arzt gehen mußte, der ihn mit Sublimatbädern und Zinkpaste behandelte. Mitte Juni kam dann der Patient zu uns in die Klinik.

Befund am 16. VI. 1921: Patient macht einen kranken Eindruck, sein Gesicht ist eingefallen und blaß, der Ernährungszustand reduziert, die Oberschlüsselbeingruben eingesunken, dabei der Knochenbau kräftig.

Krankhafte Veränderungen der Lungen, des Herzens (auch röntgenologisch) und der anderen Organe wurden nicht gefunden (Med. Poliklinik Frankfurt a. M.).

Im Urin fanden sich Spuren von Eiweiß und im Polarisationsapparat 0,3 linksdrehender Zucker, dessen Anwesenheit aber auf den am Tage vorher in Mengen erfolgten Obstgenuß zurückgeführt wurde. Jedenfalls haben alle späteren Untersuchungen in dieser Hinsicht ein stets negatives Resultat gezeitigt.

Die beiderseitigen Inguinaldrüsen sind etwa nußgroß geschwollen und nicht schmerzhaft. Ferner besteht eine haselnußgroße Anschwellung der Halslymphdrüsen beiderseits, während die Paramammillardrüsen und Axillardrüsen keinen Befund aufweisen.

Die nichtaffizierten Hautpartien blaß. Wassermannreaktion: negativ.

Befallen ist das Gesicht, die Schläfengegend beiderseits, der Nacken, der ganze Stamm, die Oberarme und die Oberschenkel, vereinzelte Efflorescenzen sind auch am linken Unterarm zu sehen.

Im Gesicht, am linken und rechten Nasenwinkel, fast symmetrisch angeordnet, sieht man links stärker als rechts einzelne pustulöse Efflorescenzen, die einen mattroten Hof haben und auf der linken Seite gruppiert stehen. Neben der Nasenspitze, auf dem linken Nasenflügel ebenfalls eine kleine Pustel, aber ohne entzündliche Erscheinung. Auf dem Nasenrücken vereinzelte tief eingesunkene, etwa stecknadelkopfgroße Hautpartien. Etwa linsengroße, mittelweiche und meist runde, leicht entzündete und schuppende Efflorescenzen papulöser Natur auf der Oberlippe, auf dem Filtrum und rechts davon. Auf dem Kinn links, in der Mitte zwischen Lippenrot und Kieferwinkel sieht man eine mit einer schmutzig-gelben Borke und mit aufgeworfenen Rändern versehene bereits eingetrocknete Pustel von Doppelerbsengröße und mittelweicher Konsistenz und hochroter Verfärbung.

Vor dem linken Ohr und oberhalb und etwas nach der Stirn zu am rechten Ohr findet sich je eine (rechts ca. 5-Markstückgroße, links etwa handtellergroße) stark gewucherte und zerfallen aussehende Hautpartie, in deren Bereich die Haare fehlen, und die von der gesunden Haut flach ansteigt, im Zentrum wieder ein wenig



unter das gesunde Hautniveau einsinkend; am Rande dieser Affektion sieht man zu Krusten eingetrocknetes gelbes Sekret liegen, während sich ein ca. $^1/_2$ cm breiter Entzündungshof in der sonst gesunden Haut um diese Partien herumzieht.

Im Nacken, auf dem behaarten Kopf sieht man außer einer eingetrockneten, etwa erbsengroßen Pustel hinter dem linken Ohr nur narbige Gebilde, die eine Größe von einem Stecknadelkopf bis zu einem 5-Markstück haben. Diese, meist depigmentierten, eingesunkenen und mit einer radiär verlaufenden Strahlenzeichnung versehenen und atrophischen Partien zeigen, wenigstens die ausgedehntesten derselben, eine feine Aderzeichnung. An der linken Seite des Nackens, an der Nackenhaargrenze, gerade zwischen zwei sich tangential berührenden Narbenkreisen, ist eine Pustel zu sehen von Kirschkerngröße mit nabelartig eingezogenem nekrotischem Zentrum.

Die Vorderseite des Rumpfes (auf der rechten Schulter, am linken und rechten Schlüsselbein, in der rechten Achselhöhle und in der rechten Axillarlinie, auf der rechten Brusthälfte und über dem Sternum und am Unterleib bis zu den Leistenbeugen) weist zahlreiche blauviolettverfärbte linsen- bis handflächengroße, beetartige, über das gesunde Hautniveau erhabene Partien auf, die von einer dünnen Hautschicht überzogen sind; an manchen dieser Plaques ist die deckende Haut bereits eingesunken und an einer kleinen, ca. linsengroßen Stelle erodiert. Diese Erosionsstelle ist mit einer schmutziggelben Borke versehen. Andere wiederum fühlen sich prall-elastisch an und weisen deutliche Fluktuation auf, während bei wieder anderen sich aus der Durchbruchsstelle der dünnen Deckschicht eine manchmal dünn-seröse, manchmal dickere eitrige Flüssigkeit entleert. Die Efflorescenzen sind meist scharf umrissen, sie zeigen eigenartige, ineinander übergehende Konfiguration und eine unregelmäßige, hie und da polycyklische Begrenzung. Die kleineren, ca. pflaumenkerngroßen Efflorescenzen fühlen sich derber an, beim Betasten fühlt man auch an ihnen, daß sich, wenn sie noch unversehrt sind, erweichte Massen im Innern angesammelt haben.

Am Unterleib, wo im Gegensatz zu der Brust die Plaques wieder kleinere Dimensionen haben, fällt vor allem neben den oben beschriebenen Merkmalen das wurstartige Aussehen auf, und zwar sind diese wurstähnlichen Wülste allgemein horizontal in der Bauchhaut angeordnet. Auch hier sieht man verschiedene Größen, verschiedene Gestaltungen und verschiedene Stadien: einmal noch erfüllte, dann bereits erodierte, drittens bereits entleerte, mit eingesunkener Oberhaut bedeckte Efflorescenzen. Die Partien des Bauches zeichnen sich von denen der Brust auch noch dadurch aus, daß außer der violettroten Verfärbung der Efflorescenzen selbst namentlich auf der Bauchseite sich ein hochroter Entzündungshof um die Gebilde herum lagert, jedoch nicht in ganzer Circumferenz, sondern nur an dem nach der Mittellinie zugelegenen Pol.

Zwischen allen diesen größeren und kleineren entzündlichen Partien gelagert sieht man noch linsen- bis pfennigstückgroße, depigmentierte und leicht eingezogene blasse Narben, die anscheinend von bereits abgeheilten Herden herrühren.

Mehr als in der rechten sieht man von den oben erwähnten, ihrer erweichten Massen entleerten Absceßhöhlen in der linken Axillarlinie, die neben dem Eingesunkensein hier besonders deutlich eine ausgesprochene Wucherung der stehengebliebenen Hautreste zeigen und dadurch ein eigenartiges gebirgiges und zerklüftetes Aussehen gewinnen, mit stark erhabenen und aufgeworfenen Rändern.

Auf der Streckseite des rechten Oberarmes findet sich eine frische pustulöse Efflorescenz von ca. Kirschkerngröße und mit intensivrotem Entzündungshof; eine gleiche sieht man in der linken Axillarlinie von etwa Pflaumengröße, die bereits Fluktuation aufweist und deren intensiv rote Farbe mehr in einen lividen Farbenton hinüberspielt; der Entzündungshof hat hier eine Breite von nahezu



1 cm, die deckende Haut ist äußerst dünn und wohl nahe daran zu perforieren. Diese beiden Herde sind (nach Angabe des Patienten) aus Knoten hervorgegangen, die zunächst keine Entzündungserscheinungen machten und nicht schmerzhaft waren; erst allmählich habe sich dann Eiter angesammelt, und die Entzündung sei hinzugetreten, worauf die Affektion dann schmerzhaft wurde.

War die Polymorphie und die Eigenart der Zeichnung und Gestaltung der Herde auf der Vorderseite des Rumpfes sehr groß und mannigfaltig, so tritt diese noch eindrucksvoller bei der Betrachtung des Rückens zutage. Auch hier sind die 3 Typen — der angefüllten, erodierten und bereits eingesunkenen Absceßhöhlen — zu unterscheiden; desgleichen variiert die Größe in ganz erheblichem Maße; besonders hervorzuheben ist hier noch das Konfluieren der einzelnen Efflorescenzen, wodurch ganz groteske Formen und Gebilde entstehen. Die größten Plaques sieht man hier an der Ansatzstelle des Halses an der Mittellinie, über der linken Fossa supraspinata und der linken Scapula, über der rechten Scapula, dann wieder rechts neben der Wirbelsäule in Höhe der untersten Brustwirbeldornfortsätze, in der Nähe des linken und rechten Processus spinosus posterior superior des Darmbeines und über dem Os sacrum; an diesen Stellen haben die Herde eine Größe von einer Linse bis Handteller bis Handfläche. An einzelnen sieht man eine Wulstung des Randes, am ausgeprägtesten aber ist auch hier wieder die Zerklüftung und Vegetation, während andere flach im Hautniveau liegen und bereits eine Tendenz zur Abheilung aufweisen insofern, als die blaurote Verfärbung schon einer Abblassung Platz gemacht hat. Hier sind auch entsprechend der Größe der jetzt sichtbaren entzündeten frischen Herde die narbig abgeheilten sehr groß (bis zu Handtellergröße), manche sind vertieft und strahlig eingezogen, manche auch liegen im gesunden Hautniveau.

Eine frische und intensiv rot entzündete Partie von Wallnußgröße und mit Fluktuation sieht man über dem Os sacrum, etwas links von der Mittellinie.

Nach den Oberschenkeln zu, sowohl auf der Streck- wie auf der Beugeseite derselben und auf den Gesäßbacken nimmt die Häufigkeit der Hauterscheinungen an Zahl und Größe gegenüber dem Rücken ab, Besonderheiten der Einzelherde liegen hier nicht vor; nur auf der Streckseite des linken Oberschenkels, in dessen Mitte, findet sich ein frisch entzündetes, mit einer schmutzig gelben Borke versehenes, etwa kirschgroßes Infiltrat mit einem breiten Entzündungshof umgeben.

An den Unterschenkeln sieht man nur einzelne bereits in Abheilung befindliche kleine Herde.

Es handelt sich hiernach um eine Hauterkrankung, die primär mit indolenten Knoten in der Cutis begann, diese Knoten ulcerierten nach einiger Zeit und zeigten zum Teil verrucöse Wucherungen; die Affektion befand sich am Stamm und den oberen Extremitäten, weniger an den unteren. Durch all diese Symptome entstand bei uns a priori der Verdacht auf Blastomykose, freilich kommen noch andere Hautkrankheiten in Betracht.

Entsprechend der Auffassung und Beurteilung dermatologischer Krankheitsbilder nach der *Efflorescenzen*lehre haben wir uns bemüht in der Richtung zu einem Ergebnis zu gelangen, ob sich die eine oder andere Art Primärefflorescenzen bei Blastomykose und speziell bei dem vor uns liegenden Fall eruieren ließe. Die Angaben der amerikanischen Forscher, deren Veröffentlichungen einer Durchsicht unterzogen wurden, wiesen dabei eine erhebliche Mannigfaltigkeit auf. Während *Hyde*,



Hektoen und *Bevan* die Affektion mit einem roten Fleck beginnen sahen, und *Montgomery* und *Ricketts* einmal einen mit Krusten bedeckten Fleck als im Anfang vorhanden feststellen konnten, sprachen *Anthony* und *Herzog*, *Gilchrist*, *Montgomery* und *Ricketts* in anderen Fällen, desgleichen *Loewenbach* und *Oppenheim*, *Stein*, *Gans* und *Dresel* von Geschwüren oder Ulcerationen; *Dwyer* hatte bei Besichtigung seines Falles den Eindruck eines Epithelioms, hingegen stellte *Finger* Efflorescenzen fest, „die wie wildes Fleisch aussahen". *Montgomery* und *Ricketts* sahen in vier ihrer weiteren Fälle Pusteln, die sich in Ulcerationen umwandelten. Unserer Beobachtung am nächsten kommt *Gideon Wels* mit dem papelähnlichen Infiltrat, während die moderneren Autoren, darunter *Sakurane*, *Fabry* und *Kirsch*, *Brandweiner*, *Ota* Tumoren, Knoten oder Knötchen beschrieben, die zum Teil zentral eine Pustel trugen. Halten wir diesen Beobachtungen gegenüber die von uns bei der Aufnahme unseres Patienten festgestellten Geschwüre und Ulcerationen, so neigen wir doch der Ansicht zu, daß das von uns im Verlaufe der Therapie beobachtete Auftreten eines primären Knotens mit Eiterung, Zerfall und Übergang in Ulceration und evtl. konsekutiver Vegetation wohl der Auffassung der Entstehung im Prinzip am nächsten steht. Wir stellen uns jedenfalls auf Grund dieser bei unserem Patienten einwandfrei beobachteten Entwicklung auf den Standpunkt, daß der cuto-subcutane Knoten das Primäre ist, und die Ulceration nach der Abscedierung als das Sekundäre hinzukommt und daß die von den Autoren in der Überzahl als primär mit Ulcerationen beginnenden blastomykotischen Erkrankungen so spät in Beobachtung kamen, daß das primäre Bild verwischt war und bereits dem sekundären Platz gemacht hatte.

Differentialdiagnose: Was den klinischen Gesamteindruck anlangt, so konnte das Bild im Sinne von Malleus, Sporotrichosis, Tuberculosis cutis verrucosa und vegetierendem Syphilid gedeutet werden. Vom Rotz kam mit Rücksicht auf die Anamnese und relativ geringe Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, welche wir beim Rotz stets mit schwerem Fieber, Störungen von Seiten des Magen-Darmtractus, Milzschwellung und mit Muskel- und Gelenkschmerzen einhergehen sehen, nur dessen chronische Form in Betracht, mit der, was die Morphologie anlangt, zweifellos eine große Ähnlichkeit bestand, wenn wir die unregelmäßige groteske Gestaltung der Ränder der Affektion an unserem Patienten betrachten; auch die Länge des Bestehens der Hauterscheinung hatte den Gedanken an chronischen Malleus bei uns genährt, vor allem sprach auch die Lokalisation an der Nase und an den Schläfen sehr für Rotz, eine Annahme, nach der uns auch der Beruf des Patienten (er ist Kutscher) hinneigen ließ. Aber das Fehlen der bei Rotz beschriebenen Lymphangitiden und der negative Ausfall des *Strauss*schen Meerschweinchenversuchs, der in den weitaus meisten Fällen positiv



ausfällt bei Rotz, brachte uns von dieser Diagnose ab, und ferner hat die günstige therapeutische Beeinflussung der Erkrankung bei unserem Patienten, die bei Rotz immer äußerst hartnäckig zu sein pflegt, uns weiter davon überzeugen können, daß wir es nicht mit dieser Affektion zu tun haben. Von Malleineinspritzungen nahmen wir aus äußeren Gründen Abstand.

Bedenkt man die Mannigfaltigkeit der Pathogenität des Sporotrichon *Beurmanni* an allen Organen einerseits und die ungeheure Menge der Art krankhafter Veränderungen an der Haut andererseits, die durch diesen Fadenpilz hervorgerufen werden, so war noch die Entwicklung der Knoten bei unserem Patienten geeignet, uns auch zu der Diagnose Sporotrichosis zu führen, besonders da die cutan und subcutan gelegenen, zunächst indolenten Knoten, die sich erst später in Abscesse bzw. Geschwüre verwandeln, in gleicher Weise auch bei Sporotrichosis beschrieben sind. Es fehlte allerdings die meist an den Händen lokalisierte spezifische Primärläsion; aber der von dem Patienten angegebene, als erstes Symptom bemerkte Herd unterhalb des linken Schlüsselbeins könnte als solche angesehen werden, wenn auch zur Vervollständigung des Bildes die typische Lymphangitis sporotrichotica fehlt, während andererseits die Polymorphie und Ausbreitung der Affektion bei unserem Patienten gut in das Bild der Sporotrichose gepaßt hätten; desgleichen haben auch die sporotrichotischen Narben vieles Gemeinsame mit den abgeheilten Herden mit ihren unregelmäßigen und gezackten Rändern in dem von uns mitgeteilten Fall, wie auch der schleimige und grauweißliche Eiter, der sich aus den erweichten Knoten ergoß, und die an Impetigo erinnernden gelblichen Krusten, ein fast vollständiges Bild der disseminierten, hämatogenen Form der Sporotrichose abgegeben hätten. Ist der Nachweis des Sporotrichon im Eiterausstrich auch sehr inkonstant, so hätte aber unseres Erachtens wenigstens die Züchtung des im allgemeinen leicht und bei Zimmertemperatur angehenden Sporotrichon gelingen müssen, letzteres war nicht der Fall. Histologisch hinwiederum zeigen die Bilder von Sporotrichosis und Blastomycosis derartig viele Übereinstimmungen, daß eine einwandfreie Differenzierung nicht möglich erscheint.

Was die Abgrenzung gegen Tuberkulosis cutis verrucosa betrifft, ist die Ähnlichkeit eine derart täuschende, daß *Gilchrist* selbst seinen Fall als verrucösen Pseudolupus bezeichnete. Zwar fand sich bei unserem Patienten kein Anhaltspunkt für Lungentuberkulose noch für Tuberkulose eines anderen Organs, aber die Beschäftigung mit Tieren in seinem Beruf als Kutscher würde auch hier als Erklärung dienen können. Das klinische Bild, die Konfiguration der Herde und die Art der Wucherung der Ränder der fortgeschritteneren Efflorescenzen, stimmt wohl mit der verrucösen Tuberkulose der Haut überein, ebenso würde die Dauer



des Bestehens der Erkrankung und die langsame Entwicklung der Einzelherde dafür sprechen, aber die Art der Entstehung ist eine andere; Tuberculosis cutis verrusoca beginnt nicht mit indolenten Infiltraten, die nachher pustulös werden, sondern mit papillomatös wuchernden Erhebungen in der Haut, die zuweilen hyperkeratotisch sein können. Verlangt man noch zur verrucösen Hauttuberkulose ein spezifisches Ergriffensein irgendeines anderen Organs, so ist diese Diagnose auf Grund des negativen Ausfalls der eingehenden Untersuchung auf Tuberkulose hier sicher nicht gestützt, ebensowenig durch das Ergebnis der Schnittbilder, die keinen tuberkuloiden Bau aufwiesen.

Nicht außer Betracht darf ferner die Ähnlichkeit mit Syphilis vegetans des 2. Stadiums, sowie mit Wucherungen im Tertiärstadium gelassen werden. Die fungöse Beschaffenheit der Ulcerationen und die lange Dauer ihrer Entwicklung konnten für ulcerierte syphilitische Vegetationen sprechen. Dagegen spricht in gewissem Grade der negative Ausfall der *Wassermann*schen Reaktion, außerdem noch gegen eine syphilitische tubero-ulcero-serpiginöse Form mancher Efflorescenzen das absolute Fehlen der Serpiginosität der Herdränder, die nirgends deutlich als solche erkennbar ist, aber namentlich das schnelle Einsetzen der Eiterbildung im Zentrum der Knoten, wie sie weder bei tuberösen noch gummösen Syphiliden der Haut vorkommt.

Kulturen und Überimpfungen: Es wurden von uns Ausstrichpräparate des sich aus den Efflorescenzen entleerenden Eiters gemacht; ferner solche aus dem Punktat der abscedierten Höhlen, die nach *Gram-Weigert* und auf Tuberkelbacillen nach *Ziehl-Neelsen* gefärbt wurden. Es wurde exzidiert:

1. eine intakte Pustel am rechten Oberarm in toto,
2. eine vegetierende Efflorescenz in toto,
3. ein Geschwürsrand aus einem großen Herd.

Der Eiter wurde überimpft auf Platten zum Anlegen von Kulturen; desgleichen wurde ein Geschwürsrand mit dem scharfen Löffel behandelt und das Excochleierte überimpft, ebenso ein Geschwürsrandstückchen zerkleinert, mit physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und diese Aufschwemmung überimpft. Beschickt wurden gewöhnliche Agarplatten, Sabouraud-Nährböden, Saccharose-, Maltose- und Bierwürzeagar, ferner auf Milch- und Traubenzucker in hoher Schicht mit Neutralrot und Methylenblau als Indicator, frisch excochleierte Gewebsstücke. Während alle Platten nicht in für Blastomykose charakteristischem Sinne angingen, zeigte sich auf einer Bierwürzeagarplatte ein dünner, grauweißer Belag im Verlauf von ca. 8 Tagen. Dieser Belag ließ, während Färbeverfahren keine Ergebnisse hatten, im hängenden Tropfen Gebilde erkennen, die die Größe etwa eines Blutkörperchens hatten, eine doppelte Kontur erkennen ließen mit strukturlosem Zentrum, Gebilde, die sich nicht einwandfrei als isolierte Hefe charakterisieren ließen. Leider blieben auch die Bemühungen der Weiterzüchtung ergebnislos, ebenso die Überimpfung auf Meerschweinchen, so daß dieser Befund, wenn auch als verdächtig bezeichnet, so doch nicht in der erwarteten Weise verwertet werden konnte. An Tierimpfungen wurden gemacht:

1. Einem Meerschweinchen Pustelinhalt intracutan injiziert.
2. Einem Meerschweinchen Pustelinhalt intraabdominal injiziert.



3. Je einem Meerschweinchen mit physiologischer Kochsalzlösung zerriebene Geschwürsstückchen a) intracutan, b) intraabdominal injiziert.

4. Einem männlichen Meerschweinchen (nach *Strauss*) Pustelpunktat in die Bauchhöhle injiziert zum Zwecke des Ausschließens von chronischem Malleus.

5. Einem Kaninchen ein Stück aus einem Geschwürsrand in eine Bauchfelltasche implantiert.

Sämtliche Tierimpfungen und Kulturversuche zeitigten ein negatives Resultat, sowohl was Sporotrichose, was Malleus, als auch was Blastomykose anlangt. Auch die Punktion der Inguinallymphdrüsen des Patienten lieferte ein negatives Resultat. In den Eiterausstrichpräparaten, die mit *Löfflers* Methylenblau nach *Much*, nach *May-Grünwald* und nach *Ziehl-Neelsen* gefärbt wurden, war ebenfalls außer einer großen Anzahl der verschiedensten Kokken und Stäbchen nichts Eindeutiges zu finden.

Histologie: Die nach den verschiedensten Methoden gefärbten Präparate stammen zum Teil aus dem Geschwürsrand einer zerfallenen Efflorescenz, die sich auf der linken Seite des Thorax befindet und die im Zentrum bereits eine Einsenkung aufweist, zum Teil sind die Schnitte angefertigt von einer eben vor der Perforation stehenden Pustel, zum Teil auch aus der Mitte eines noch intakten und mit Eiter gefüllten Herdes, der sich auf dem Rücken befand. Färbungen der Schnitte fanden statt:

a) mit Kernfärbemitteln: Hämatoxylin-Eosin, Bismarckbraun, Boraxcarmin u. a.,

b) mit plasmatingierenden Farbstoffen: Cresylechtviolett (*K. Herxheimer*), Toluidinblau, Thionin, polychromem Methylenblau (*Unna*), *Löfflers* Methylenblau, Borax-Methylenblau, Cyanochin,

c) mit bakterienfärbenden Methoden: Alizarin-Eisenchlorid (*K. Herxheimer*), verschiedene Methoden der Färbeverfahren mit Methylenblau, *Gram*, *Gram-Weigert*, *Ziehl-Neelsen*, Elastinfärbung nach *Weigert* und *Unna*.

Im Übersichtspräparat sieht man zunächst eine auffallende Verbreiterung der Epidermis mit stark ausgeprägter Wucherung der Retezapfen in die Tiefe, die weit in die Cutis und oft bis in die obersten, ja mittelsten Schichten der Subcutis hineinragen; dementsprechend ragen auch die Papillarkörper an den korrespondierenden Stellen ziemlich weit vor, in diesen Partien das Stratum Malpighii auf 2—3 Zellreihen zusammendrückend. Die Epidermis zeigt also das Bild der Akanthose. Die ganze Epidermis ist in den erkrankten Partien durchsetzt mit wahllos zerstreutliegenden Leukocyten, die an mehreren Stellen zu feinsten Mikroabscessen angehäuft sind. In der Cutis findet sich in der Papillarschicht ein diffuses Infiltrat, das sich auch tiefer, bis in die Subcutis erstreckt. Diese Zellansammlungen zeigen eine in erster Linie perivasculäre Anordnung, mitunter sieht man diese Konglomerate von Kleinzellen aber auch follikulär bzw. perifollikulär angeordnet, oft lokalisieren sie sich ganz deutlich auch periglandulär, die Haarbalgtrichter und Schweißdrüsen einhüllend. In den nach *Unna-Pappenheim* tingierten Schnitten sieht man bei starker Vergrößerung,



daß sie sich in der Hauptsache aus Plasmazellen, Bindegewebszellen und Lymphocyten zusammensetzen, außerdem sind darin epitheloide Zellen und ganz vereinzelt größere Zellen enthalten, die das Aussehen von Ganglienzellen mit 3—4 Protoplasmafortsätzen haben, während ungefähr zentral ein intensiv gefärbter runder Kern sich vorfand.

Innerhalb dieser Infiltrate, namentlich unmittelbar subpapillär, fallen mit *Weigert-Gram*scher Färbung auf zahlreiche runde, tiefdunkelblau gefärbte, kugelige Gebilde, die in ihrer Größe sehr verschieden sind, oft einzeln liegen und dann ansehnlichere Größe haben, oft aber auch dicht beisammen gelagert sind in der Form einer Traube oder Brombeere mit verschieden großen Beeren, oft auch nur wie hingestreut. Von Struktur der einzelnen corpusculären Gebilde ist nichts zu erkennen; sie sehen in unseren Präparaten aus wie Blasen, oft liegen sie so eng beisammen, daß sie sich durch Druck deformiert und mehr längliche oder abgeplattete Form angenommen haben.

Die elastischen Fasern sind im Bereich der Infiltration auseinandergedrängt, zeigen aber normale Schlängelung und weisen keine Veränderung im pathologischen Sinne auf.

In der Subcutis sieht man keine wesentlichen Veränderungen.

Der histologische Befund sprach hiernach nicht gegen die Diagnose Blastomykose.

Was die *Therapie* anbelangt, so erhielt der Patient von uns Gaben von Sol. kal. jodat. 10,0 : 150,0 3 mal tgl. 1 Eßlöffel voll, die in den ersten Tagen gut vertragen, aber wegen der auftretenden Symptome von Jodismus (Ohrensausen, Benommenheit) eingestellt wurden, besonders deswegen, weil alle Maßnahmen zur Beseitigung und Linderung der Anzeichen einer Jodvergiftung unwirksam blieben. Nach kurzer Pause und bei anfänglich geringerer Dosierung konnte dann die Jodtherapie wieder aufgenommen werden; die Zwischenzeit hatten wir ausgefüllt mit intravenösen Injektionen von Neosalvarsan Dos. I, abwechselnd mit Trypaflavin 2,0 in 25 ccm in 3—4tägigen Abständen.

Weiterer Verlauf: Gleich in den ersten Tagen der von uns eingeleiteten Therapie hatten wir nun Gelegenheit, die Entstehungsart einer neuen Efflorescenz in ihren einzelnen Abschnitten zu beobachten. Während nämlich an den alten Herden leichte Reaktionserscheinungen im Sinne einer intensiveren Entzündungsröte sich einstellten, die bald einer deutlichen Tendenz zur Heilung (Abflachung und Zusammenfallen) der Eiterherde Platz machten, sahen wir in der linken Ellenbeuge dicht proximal der Beugefalte cutan gelegen und auf der Unterlage gut verschieblich einen ca. walnußgroßen, derben, zunächst nicht schmerzhaften Knoten, über dem die Haut keinerlei Veränderung aufwies. Jedoch hatte sich das Bild bereits 3 Tage danach insofern verändert, als der Knoten, dessen Größe nicht verändert war, jetzt zu fluktuieren begann, die Haut darüber sich rötete und die Affektion beim Betasten sehr schmerzhaft war. Im Verlaufe von 8—10 Tagen bot dann diese Efflorescenz eine Umwandlung in der Richtung, wie wir sie im Anfangsbefund erhoben haben: sie abscedierte, zerfiel und zeigte bald darauf den geschwürigen



Zerfall mit Wucherung der wallartig sich aufwerfenden Ränder und blauviolett verfärbten breiten Entzündungshof, ein Bild, wie es im vorhergehenden eingehende Würdigung gefunden hat.

Ähnliche neu sich bildende Herde wurden auch noch weiterhin auf dem Rücken, dem rechten Oberschenkel, auf dessen Beuge- und Innenseite, beobachtet.

Dieses Auftreten neuer Herde in der beschriebenen Art und Weise wird als für Blastomykose charakteristisch geschildert und bewies uns, daß wir es in der Tat mit der Krankheit zu tun hatten.

Während der zweiten Periode, in der wir die Jodkaligaben wieder aufnahmen, und in der die beinahe handflächengroßen. geschwürig-zerfallenen, Herde sich immer mehr verkleinerten und sich abflachten, glaubten wir einen Versuch machen und die Abheilung unterstützen zu müssen mit Röntgenbestrahlungen. Es wurde systematisch auf dem Rücken mit ca. 8, auf Brust und Bauch mit ca. 4 Einstellungen bestrahlt mit jeweils $^1/_2$ E. D. 7—8 B 1 mm Aluminium. Später gingen wir in der Dosierung der Bestrahlung hinauf und applizierten je nach Stärke der Wucherung 1 E. D. oder auch gelegentlich auf einzelne stark prominente Herde $1^1/_2$ E. D. 7—8 B. 1 mm Aluminium in der Weise, daß nach 9 Monaten sämtliche in Angriff genommenen Partien eine Strahlenmenge von 4 mal 1—$1^1/_2$ E. D. erhalten haben; die Wartezeiten zwischen den einzelnen Bestrahlungen beliefen sich in der üblichen Weise auf durchschnittlich 10—12 Wochen. Um nichts unversucht zu lassen, wurde noch in den Zwischenzeiten von uns Neosulfoxylatsalvarsan in Dosen von 6,8 und 10 ccm intravenös injiziert. Die Wirkungsweise dieser Therapie ist natürlich mit Rücksicht auf die vorausgegangene bereits beobachtete günstige Beeinflussung durch die Röntgenstrahlen nicht leicht zu beurteilen.

Außer, daß keine neuen Erscheinungen mehr auftraten, und daß das Allgemeinbefinden des Patienten sich wesentlich besserte und der Patient ständig an Gewicht zunahm, heilten im Verlaufe von 9 Monaten die ausgedehnten Herde am Rumpf und an den Extremitäten in solcher Weise ab, daß wir heute den Patienten als geheilt betrachten können. Über den Verlauf der Heilung muß vor allem betont werden, daß stets mit dem Einsinken der zentralen Partien auch eine zentrale Abheilung der Herde erfolgte, und zwar so, daß die aufgeworfenen und wallartig konfigurierten Ränder einige Zeit bestehen blieben, bis auch hier ein Einsinken beobachtet werden konnte. Die Besserung und Abflachung der Ränder trat dann erst ganz allmählich ein und begann an dem oberen Pol, sich allmählich auf die ganze Zirkumferenz der Herde fortsetzend, so daß im Verlauf von 8 Monaten statt jener geschwürigen Herde nur noch die etwas vertieften und mit atrophischen Hautpartien bedeckten Narben zu sehen waren.[1])

Um uns über die Art der Vorgänge ein Bild zu verschaffen, die bei der zweifellosen Beeinflussung der affizierten Partieen durch unsere Therapie statthatte, wurde nach $5^1/_2$ Monaten abermals aus dem Rand eines in Abheilung befindlichen Herdes ein Stückchen excidiert und nach denselben Grundsätzen behandelt wie bei der ersten Excision. Es wurde zum Unterschied von dem ersten histologischen Befund dabei festgestellt, daß die Verbreiterung und Wucherung der Retezapfen eine wesentliche Verringerung erfahren hatte, das Infiltrat vermindert war; am meisten fanden sich noch die Kleinzellen perivasculär und peri-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Pat. kommt alle 3—4 Wochen zu uns und zeigt noch immer dasselbe Bild wie bei der Entlassung.



glandulär angeordnet. Als wesentlichstes Moment aber fiel auf, daß die Häufigkeit der oben von uns beschriebenen im *Gram-Weigert*schen Präparat als blaue Kugeln erkannten, z. T. frei im Gewebe, z. T. intraepithelial gelegenen Gebilde sehr nachgelassen und daß eine ungleich große Vermehrung der Plasmazellen stattgefunden hatte, die in ganzen Streifen angeordnet die Cutis und in geringem Maße die Subcutis durchzogen. Waren wir nach unserem Befund aus dem ersten Schnitt dazu geneigt, jene kugeligen Gebilde als Blastomyceten anzusehen, so wandten wir uns nach der Untersuchung des zweiten Stückes mehr der Auffassung zu, daß es sich um *Russel*sche Körperchen handelte. In der Tat ist auch die Differenzierung dieser beiden nicht ganz einfach. So findet sich bei *Miller* der Satz, „daß diese Gebilde in einem Ärztekurs von berufener Seite als Blastomyceten demonstriert wurden in einem nach *Weigert* gefärbten Präparat". Zu einem ähnlichen Schluß kommt *Beck*, der Reinkulturen von Blastomyceten auf ihre Morphologie hin mit den Gebilden verglich, die in chronischen Granulationsgeschwülsten u. a. in Carcinomen zu finden waren. Er meint, daß diese Körperchen nicht mit Blastomyceten zu identifizieren sind, sondern, wie sich aus seinen Färbeversuchen ergibt, alle Reaktionen des Hyalins geben und somit als Degenerationsprodukte der Zellen aufzufassen sind. Ob die nach seiner Ansicht hyalinen Körperchen aus dem Protoplasma der sog. „Plasmazellen" hervorgegangen sind, bleibt allerdings dahingestellt. In ähnlicher Weise läßt dies *Delbanco* in der anschließenden Diskussion offen und nimmt Gelegenheit, nachdrücklich auf die Schwierigkeiten der Differenzierung zwischen Hefen und anderen corpusculären Elementen im Schnitt hinzuweisen, eine Meinung, die er auch später beim Vergleich mit *Buschke*schen Originalpräparaten der Blastomyceten zum Ausdruck brachte, da es äußerst schwierig, ja oft unmöglich sei, Hefezellen als solche im Gewebe zu diagnostizieren. Auf diese morphologischen Ähnlichkeiten kommen wir noch bei Besprechung des Falles *Stein* eingehender zurück.

Die weitere Frage erhebt sich nun, ob es möglich ist, daß diese von uns festgestellten *Russel*schen Körperchen zugunsten von Plasmazellen verschwunden sind. Geht man von der auch von *Kauffmann* in seinem Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie geäußerten Ansicht aus, daß *Russel*sche Körperchen intraepithelial oder auch extracellulär gelagert als Produkte der Zelldegeneration und Nekrobiose aufzufassen sind, eine Annahme, der sich die meisten Autoren angeschlossen haben, und daß mithin diese nicht nur gelegentlich, z. B. in Carcinomen, sondern überhaupt in entzündlichen Prozessen vorkommen, so kann man sie auch in unseren Schnitten als vorhanden annehmen. Diese bei der ersten Untersuchung verhältnismäßig akute Entzündung mit Übergang in Nekrobiose hat sich dann an den unserer therapeutischen Einwirkung



nicht zugänglichen Stellen, d. h. namentlich in den tieferen Schichten, in eine chronische umgewandelt, als deren Ausdruck wir die im zweiten Schnitt gefundenen Plasmazellen anzusehen haben.

Die Pathogenese der Blastomycose scheint, soweit wir uns ein Bild davon machen konnten, noch recht im unklaren zu sein. Von *Sanfelice* wurde in Italien an Pferden eine Hauterkrankung beschrieben, die der menschlichen Affektion ähnlich zu sein scheint, ebenso hat *Tokishige* eine wahrscheinlich durch Sproßpilze hervorgerufene tierische Infektionskrankheit nachgewiesen, die in Japan bei Pferden und Rindern endemisch vorkommen soll; desgleichen beschrieb *Tartakowski* eine ähnliche Affektion, die er im Gouvernement Nowgorod und Ovensk beobachtete und als „afrikanischen Rotz" bezeichnete. Ob es sich dabei um die gleiche Erkrankung handelt, steht nicht fest. Neuerdings wurden abermals, und zwar an der Nasenschleimhaut des Pferdes, von *Joest* Erscheinungen beschrieben, die als umschriebene Tumoren auftraten und später ulcerierten, aus denen sich Pilze nachweisen ließen. *Joest* kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß es sich um Blastomykose der Nasenschleimhaut handelt. Berücksichtigen wir den Beruf unseres Patienten als Kutscher, so läßt sich an die Möglichkeit denken, daß er sich im Umgang mit latent an Blastomykose erkrankten Pferden diese Affektion zugezogen hat.

Es ist wohl zweckmäßig, an Hand der in der Literatur mitgeteilten Fälle die Tatsachen festzustellen, auf die sich im einzelnen die Diagnose Blastomykose stützt. Wir sehen dabei von den als reine Blastomykose erkannten Erkrankungen im Sinne *Busse-Buschkes* ab, bei denen ein einwandfreier, sowohl klinischer als histologisch-bakteriologischer Befund erhoben wurde.

Gilchrist und *Ricketts* berichten in 8 Fällen, daß sie Sproßpilze oder „Körperchen" fanden, teils histologisch, teils im Ausstrich, aber mit manchmal zweifelhaften Kulturversuchen. Weder positive Nährböden- noch positive Tierimpfungsresultate hatte *Gideon Wels*; hingegen fand er histologisch Sproßpilze. *Hyde, Hektoen* und *Bevan* konnten histologisch Epithelwucherung und hefeähnliche (!) Mikroorganismen nachweisen, die nicht wuchsen, die aber, auf Ratten überimpft, lokale Abscesse und Granulationsgewebe hervorriefen mit Riesenzellenbildung. *Stelwagon* stellte anscheinend ohne Excision und ohne Züchtung die Diagnose, während *Dwyer* Gebilde in Schnitten sah, die er als fragliche Pilze bezeichnet, ebenso konnte er weder in Kultur noch in Tierimpfung Resultate erzielen. Im Nativpräparat keine Sproßpilze, hingegen histologisch neben Epithelwucherung und miliaren Abscessen im Epithel sehen bei ihren Patienten *Anthony* und *Herzog*; Kultur und Tierversuch scheint nicht gemacht worden zu sein. Mehrere Mitteilungen finden sich dann bei *Montgomery* und *Ricketts* und *Montgomery* und *Hyde* zum Teil in gemeinsamer, zum Teil in getrennten Arbeiten, in denen Sproßpilze, Epithelhyperplasien und miliare Abscesse nachgewiesen wurden, während meistens Kulturen und Impfungen resultatlos verliefen; mehrere Male wurden Nährböden beschickt, auf denen nur Schimmel wuchs. In *Sakuranes* Mitteilung und, wie wir glauben, auch in der von *Fabry* und *Kirsch* und von *Brandweiner* handelt es sich

zweifellos um Übergangsfälle; denn während *Sakurane* sowohl im Eiter als auch im Gewebeschnitt Sproßpilze in großer Menge nachweisen konnte, die sich auch auf Traubenzuckernährboden züchten ließen, fanden *Fabry* und *Kirsch* die Hefe nicht immer in Schnitten, während ihre Züchtungsergebnisse negativen Erfolg hatten, und *Brandweiner* stellte zwar Sproßpilze fest, konnte diese aber ebenfalls nicht züchten. Einfacher liegen die Verhältnisse dagegen bei *Löwenbach* und *Oppenheim*, wo sich sowohl im frischen Präparat als auch im histologischen Schnitt Sproßpilze nachweisen ließen, hingegen nicht kulturell. *Finger* beobachtete einen Fall von Blastomykose, bei dem er im Pustelsekret Sproßpilze sah, die auch histologisch nachgewiesen werden konnten. *Ota* teilt 3 Fälle mit, in denen er sämtlich histologisch Hefekugeln sah, während aber in dem einen Tierversuch und Züchtung gelangen, versagte im zweiten der Tierversuch, und im dritten blieben beide ohne Erfolg.

Aus allen diesen besprochenen Arbeiten scheint uns zur Genüge hervorzugehen, daß die Diagnose Blastomycosis cutis Gilchrist nicht ausschließlich, ja eigentlich sehr selten auf Grund positiv ausgefallener mikroskopischer oder biologischer Untersuchung gestellt wurde; manchmal erscheint sogar die Rubrizierung der Fälle unter Blastomycosis cutis Gilchrist recht zweifelhaft; trotzdem müssen wir nach Ausschluß aller anderen, in ihren Untersuchungsmethoden besser fundierten Dermatomykosen die Diagnose per exclusionem gelten lassen, wenn diese Erkrankungen aus dem rein klinischen Aspekt zur Blastomykose gerechnet werden. Der Vorschlag *Krauses*, die Bezeichnung Blastomycosis cutis für die echte (*Buschke*sche) Form zu reservieren und für die von *Gilchrist* zuerst beschriebene, ätiologisch, wie wir gesehen haben, nicht durch Hefepilze bedingte Hauterkrankung die Bezeichnung Morbus Gilchrist zu gebrauchen, erscheint uns in diesem Sinne recht beachtenswert.

Unser Fall weist nun mit einem von *Stein* aus der *Finger*schen Klinik veröffentlichten eine Analogie auf, insofern intra tractationem auch bei jenem die Entstehung und Weiterentwicklung eines neuen Herdes beobachtet werden konnte, die bei unserem Patienten in derselben Weise verlief wie bei dem *Steins*. Von den übrigen Übereinstimmungen ist noch der histologische Befund zu erwähnen, während wir andererseits weder im frischen Eiterpräparat noch in unseren mit verschiedensten Methoden gefärbten Schnittpräparaten irgendwelche Gebilde gefunden haben, die wir sicher als Hefe oder hefeähnliche Parasiten hätten ansprechen können. Wie schon oben in der Beschreibung des mikroskopischen Befundes hervorgehoben, sahen wir in Gruppen manchmal traubenförmig angeordnete, kugelige Gebilde homogener Struktur und mit grampositiver Färbbarkeit; es will uns scheinen, als ob *Stein* neben den nach seiner Schilderung vorhandenen Hefezellen dieselben Gebilde gesehen hat und sie „Parasitenschatten" benennt, während wir eher geneigt sind, sie als *Russel*sche Körperchen aufzufassen. Jedenfalls fanden wir in keiner der Durchsicht unterzogenen Arbeit eine Er-

wähnung dieser „Parasitenschatten", und zudem zeigen unsere Präparate, was Lagerung, Morphologie und Struktur anlangt, genau dasselbe Bild und denselben Farbton, wie sie die der Arbeit *Steins* beigegebene Abb. 9 auf Tafel 44 zeigt. *Stein* kommt dann noch auf den Einfluß der Jodtherapie auf die blastomykotischen Herde zu sprechen und findet, was wir an unserem Patienten ebenfalls nachweisen konnten, daß die Hauterscheinungen sich nur bis zu einer gewissen Grenze beeinflussen lassen. Wenn wir davon absehen, daß unser Patient im Anfang die üblichen Joderscheinungen aufwies, so zeigte er nach Wiederaufnahme der hohen Jodkaligaben eigentlich erst eine in die Augen fallende Abheilung, als wir auf die einzelnen Hautherde auch noch Röntgenstrahlen applizierten, und wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir uns in dieser Richtung seiner Auffassung der Einwirkung des Jods anschließen. Wir verfügen freilich nur über die eine Beobachtung in therapeutischer Hinsicht, möchten aber darauf hinweisen, daß die Heilung nach kombinierter Röntgen-Jod-Behandlung erfolgt ist.

In neuester Zeit haben *Gans* und *Dresel* an Hand eines in der Heidelberger Klinik beobachteten Falles, bei dem klinisch an Blastomykose gedacht worden war, und bei dem Hefepilze nachgewiesen worden waren, der sich aber später auf Grund des Tierversuchs als primäre Hauttuberkulose mit sekundärer Hefeinfektion herausstellte, fast alle in der Literatur mitgeteilten Fälle *Gilchrist*scher Erkrankung auf Grund ihres Resultates kritisch nachgeprüft und gesichtet. Sie kommen dabei zu dem Schluß, daß manche der mitgeteilten Fälle nur dann als Blastomykose im *Gilchrist*schen Sinn aufzufassen sind, wenn durch Tierexperiment Tuberkulose ausgeschlossen wurde, und meinen, daß die Mitteilungen von *Curtis*, *Duval-Laederich* in diese Reihe der Blastomykose gehören, während die von *Finger* und *Brandweiner*, *Marcinowski* und *Bogrow*, *Fabry* und *Kirsch*, *Oppenheim* und *Löwenbach* nicht einwandfrei darunter zu rubrizieren sind. Zweifellos hat diese Diagnosenstellung per exclusionem etwas Richtiges, nur gehen *Gans* und *Dresel* entschieden zu weit, wenn sie jede unter dem klinischen Bild der Blastomykose aufgetretene Hautaffektion, bei der die Untersuchung auf Tuberkelbacillen nicht vorgenommen wurde, verwerfen; beweisend für ihre Auffassung sind u. E. auch nicht die tuberkulösen Befunde an inneren Organen bei Patienten mit blastomykotischen Hauterscheinungen, wie sie uns mitgeteilt sind von *Hansemann* an den Lungen und Meningen, von *Türck* an den Lungen und Lymphdrüsen und von *Versé* an Lungen, Pleura und Milz; denn es wird bei der sehr ausgedehnten Verbreitung der Tuberkulose an allen Organen immer Fälle geben, wo neben der Tuberkulose der Lungen, Lymphdrüsen usw. auch noch klinisch, histologisch und kulturell eine Hautblastomykose vorhanden ist, ohne daß man stets die Hefeinfektion als die sekundäre anzusehen braucht.



Diese Erörterung folgt hier nicht, weil *Gans* und *Dresels* Auffassung imstande ist, unsere Diagnose in Frage zu stellen; denn wir haben die von *Gans* und *Dresel* am Schlusse ihrer Arbeit gestellten Postulate erfüllt und sowohl mikroskopisch (im Ausstrich und im Schnitt) als auch im Tierexperiment Tuberkulose ausgeschlossen, allerdings hatten wir weder im Eiterausstrich noch im Kulturverfahren noch im Tierexperiment noch im Schnitt sichere Ergebnisse, die die Diagnose Blastomykose absolut festlegen, aber trotzdem halten wir an der Diagnose fest einzig und allein aus dem klinischen Bild und der Art des Verlaufes der Hauterkrankung, die eine Rubrizierung in eine andere Reihe von Dermatomykosen nicht zuläßt.

Literatur.

Brandweiner, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **71**. — *Buschke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, **68**, **69**. — *Buschke*, Bibliotheca medica X. — *Buschke*, Mraczeks Handb. d. Hautkrankh. 4, II. Daselbst Literaturangabe über die in Amerika beobachteten Fälle. — *Darier*, Grundriß der Dermatologie. — *Delbanco*, Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 928. — *Delbanco*, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 4. — *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **82**. — *Fabry* und *Kirsch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **77**. — *Finger*, Ikonographia dermatol. 1906. — *Gans* und *Dresel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**. — *Gans*, Über Blastomykose der Nasenschleimhaut des Pferdes von *Joest*, Dresden. Dermatolog. Wochenschr. 1922, Nr. 2. — *Kauffmann*, Lehrbuch d. spez. pathol. Anat. 1911. — *Krause*, Monatsbl. f. prakt. Dermatol. 1905, Nr. 4, 5, 7 und 12. — *Löwenstein* und *Oppenheim*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **69**. — *Marcinowski* und *Bogrow*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **86**. — *Miller*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1910, Nr. 199. — *Oppenheim*, Wien. med. Presse 1905, Nr. 18. — *Ota*, Festschrift für *Doht*, Tokio, 1917. — *Stein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1909. — *Stein*, Wien. klin. Wochenschr. 1911 u. 1912. — *Stein*, Die Fadenpilzerkrankungen des Menschen. München 1914. *Stein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**. — *Versé*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. München 1914.



(Aus der II. Abteilung für Geschlechts- und Hautkrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *S. Ehrmann*].)

Zur Histogenese des Lymphangioma circumscriptum cutis.

Ein Beitrag zur Lehre von den „Genodermatosen".

Von

Dr. **Stephan Robert Brünauer,**
Assistenten der Abteilung.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juli 1922.)

Unter den pathologischen Veränderungen des Lymphgefäßsystems waren die Lymphangiome seit jeher ein Gegenstand regen wissenschaftlichen Interesses sowohl für die pathologischen Anatomen, wie auch für die Kliniker.

Unter den Pathologen war es zuerst *Rokitansky*, der sich mit dem Studium der Lymphangiome befaßt hatte und zur Ansicht gelangt war, daß die Hohlräume dieser Bildungen selbständig entstehen und erst später mit den Lymphgefäßen in Verbindung treten. Diese Auffassung, welche die Gefäßgeschwülste in eine gewisse Parallele mit den alveolären Tumoren setzte, wurde zunächst von *Virchow* auf das heftigste angefochten. *Birch-Hirschfeld* legte besonderes Gewicht auf die Trennung von Lymphangiom und Lymphangiektasie, obwohl er zugeben mußte, daß diese Unterscheidung oft recht schwierig durchzuführen sei. Er hält die Bezeichnung Lymphangiom nur dort für gerechtfertigt, wo die Geschwulst von erweiterten Lymphgefäßen gebildet wird, die normalerweise an Ort und Stelle nicht präformiert sind. *Rindfleisch* bezeichnet die Lymphangiome als Bindegewebsgeschwülste, bei welchen die Ausdehnung der Lymphgefäße nur etwas Sekundäres sei, ein Standpunkt, den ungefähr auch *Klebs* sowie *Ostertag* einnehmen. *Langhans* ist der Ansicht, daß die Ursache der Veränderung in den Wachstumsverhältnissen der Gewebe an Ort und Stelle gegeben sei, also namentlich in den Wandungen des Lymphgefäßsystems zu suchen sei. *Orth* nimmt sowohl eine beträchtliche Erweiterung normaler präformierter Lymphgefäße wie auch eine abnorme Neubildung von Lymphbahnen an. Von besonderem Interesse ist die Arbeit *Weichselbaums*, der die Kenntnisse der Histogenese der Lymphangiome an der Hand seines Materials wesentlich fördern konnte, wie insbesondere jene *Ribberts*, der das Lymphangiom aus einem während des intra- oder extrauterinen Lebens selbständig gewordenen, aus Bindegewebe und Lymphgefäßen bestehenden Keim entstehen läßt, an dessen Vergrößerung alle Bestandteile gleichmäßig beteiligt sind. Von bleibender Bedeutung ist endlich auch die Arbeit *Sicks*, der, an *Ribberts* Theorie anknüpfend, das Lymphangiom als einen im Embryonalleben selbständig gewordenen Lymphgefäßbindegewebskeim mit progressivem Wachstum



bezeichnet und in der Bildung von echten Lymphfollikeln einen Beweis für die embryonalen Eigenschaften des Lymphangiomgewebes erblickt.

Von den Chirurgen war es zunächst *Billroth*, der den Lymphangiomen eine besondere Aufmerksamkeit widmete, sein Schüler *Gjorgjewic* bearbeitete diesen Gegenstand an der Hand eines größeren Materiales. *Winiwarter* tritt gleich *Billroth*, *Virchow* und *Weichselbaum* für die Entstehung der Lymphangiome durch heteroplastische Neoplasie, durch sekundäre Umwandlung eines neugebildeten Granulationsgewebes in lymphführende Räume ein. *Middeldorpf* sieht, während *Esmarch* und *Kulenkampf* zu denselben Anschauungen wie *Langhans* kommen, in der Verlegung eines abführenden Lymphgefäßes, also in der Stauung im Lymphgefäßsystem ein Moment von ausschlaggebender Bedeutung für die Entstehung der Lymphangiome, ähnlich wie auch *Samter*. Einen Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme erblickt *Middeldorpf* darin, daß die Lymphangiome insbesondere an solchen Körperstellen vorkommen, wo die vorhandenen Lymphgefäße besonders häufig Knickungen und Kompression ausgesetzt sind. Dieser Ansicht tritt *Nasse* entgegen, der annimmt, daß die von *Middeldorpf* hervorgehobene Lokalisation nur deswegen so häufig ist, weil an jenen Stellen der Lymphgefäßapparat außerordentlich reich entwickelt ist, so daß embryonale Entwicklungsstörungen hier öfter vorkommen können. Von grundlegender Bedeutung war die Arbeit *Wegners*, der an der Hand eines nicht einmal sehr umfangreichen Materials eine Klassifizierung der Lymphangiome aufstellte, die auch heute noch nichts an Geltung eingebüßt hat. Aber auch die Arbeiten *Müllers*, der sich insbesondere an *Sick* anschließt, sowie namentlich von *P. Albrecht*, sind von bleibendem Werte, weil sie für die Annahme einer kongenitalen Anlage der Lymphangiome ein gewichtiges Beweismaterial zu erbringen imstande sind.

Besonders groß ist die Zahl der Dermatologen, die dem Studium der Lymphangiome ihre Aufmerksamkeit zugewandt hatten; so hatten, um nur einige der Autoren hervorzuheben, von den Engländern *Radcliff Crocker*, *Walsham*, *Hayes*, *Tilbury* und *Colcott Fox*, *Malcolm Morris* und insbesondere *Hutchinson*, der in seinem Atlas auch zwei Abbildungen von Lymphangiom unter dem Titel Lupus lymphaticus (infektive Lymphangioma) zur Ansicht bringt, auf das Vorkommen derartiger Erkrankungen hingewiesen. Von den Franzosen waren es namentlich *Thibierge*, *Bayet* und *Smet*, *Besnier*, *Smet* und *Boeck*, *Brocq* und *Bernard*, die teils derartige Fälle beschrieben, teils aber eine Klassifikation der Häm- und Lymphangiome versucht hatten, wie denn überhaupt die französische Schule — in letzter Zeit insbesonders auch *Gaucher* und *Meaux Saint Marc* sowie *Hudelo* und *Cailliau* — der Ansicht zuneigten, daß das Lymphangiom vom Blutgefäßsystem seinen Ausgang nehme, eine Annahme, der neben außerfranzösischen Autoren nur *Brocq* und *Bernard* entgegentraten. *Hudelo* und *Cailliau* setzten sich auf Grund ihrer histologischen Befunde für die Annahme einer kongenitalen Mißbildung bei der Entstehung der Lymphangiome ein. Von deutschen Autoren müssen vor allem die Arbeiten von *Freudweiler* und von *Schnabel* aus der Schule *Riehls* genannt werden, welche an der Hand ihrer histologischen Befunde auf den primären aktiven Wucherungsprozeß des Lymphgefäßendothels hinweisen konnten; *Unna* nimmt eine topische Einteilung der Hautlymphangiome nach dem Sitz der erweiterten Lymphräume in den verschiedenen Hautschichten vor und hat dabei in besonders geistreicher Weise auf die Bedeutung der Lymphstauung als ätiologischen Faktor hingewiesen. *Waelsch* sieht bei echten Lymphangiomen in der Lymphgefäßwucherung den primären Prozeß, glaubt aber auch der Lymphstauung bei der Entstehung und dem Wachstum dieser Veränderungen eine gewichtige Rolle zuschreiben zu müssen. Von Interesse sind auch die Arbeiten von *Török* sowie von *Noyes* und *Török*, welche das literarisch festgelegte Material der Hautlymphangiome kritisch



gesichtet, bei den capillären Lymphangiomen zwei Unterklassen aufgestellt hatten und dafür eingetreten waren, das von *Kaposi* beschriebene Lymphangioma tuberosum multiplex aus der Gruppe der Lymphangiome auszuscheiden und mit dem Syringocystadenom zu identifizieren. Endlich muß auch noch der Arbeit von *Fabry* und *Ziegenbein* gedacht werden, die mit der Beschreibung von 2 Fällen von Lymphangiokeratoma einen wertvollen Beitrag zur Pathologie des Lymphgefäßapparates geliefert und insbesondere auf den naevusartigen Charakter der von ihnen beschriebenen Affektion hingewiesen hatten.

Wegner unterscheidet bei seinem Versuch, die Geschwülste des Lymphgefäßapparates in eine bestimmte Einteilung zu bringen, nach den *äußeren* Erscheinungsformen, in welchen sie auftreten, das Lymphangioma simplex, cavernosum und cystoides. Als einfaches Lymphangiom sind darnach jene Formen anzusehen, welche im wesentlichen sich zusammensetzen aus Lymphräumen und Lymphgefäßen capillären oder größeren Kalibers, welche in der Regel zu einem anastomosierenden Netzwerk angeordnet sind; das dazwischenliegende Gewebe, das Gewebe also, in welchem diese Bildungen sich etabliert haben, kann dabei bis auf geringe Reste zugrundegehen, es kann unverändert sein, oder aber, wie dies insbesondere von *Virchow* zuerst konstatiert wurde, an dem Wucherungsprozeß aktiv sich beteiligen. Das kavernöse Lymphangiom entspricht seiner Struktur nach dem Hämangioma cavernosum, es besteht „aus einem Balkenwerk von Bindegewebe mit größtenteils makroskopisch sichtbaren, mannigfach gestalteten und vielfach miteinander kommunizierenden Hohlräumen, die mit Lymphgefäßendothel ausgekleidet sind und Lymphe als Inhalt führen", es sind also einerseits die Lymphräume vergrößert, andererseits hat die Zwischensubstanz nicht unerheblich zugenommen. Das Lymphangioma cystoides erscheint nach der Definition *Wegners* als „ein Konvolut von kleinen und größeren Blasen oder mit durchscheinendem Inhalt erfüllten, mehr oder weniger lose miteinander verbundenen Cysten. Jedoch sind dies nicht wirkliche Cysten, sondern eine genauere Prüfung zeigt, daß es sich um wirkliche lymphatische Räume mit dem ihnen zukommenden lymphatischen Inhalt handelt, nur ist bei der fortschreitenden Dilatation das Charakteristische der Form der Lymphräume verloren gegangen, ebenso wie ihr Zusammenhang und ihre Kommunikation mit wirklichen Lymphgefäßen ein beschränkter geworden. Die Form dieser Lymphräume ist in eine mehr indifferente verwandelt, dieselben sind für sich mehr abgeschlossen, selbständig, der Beschaffenheit der Wandung und dem Inhalt nach zwar dem Lymphgebiet noch angehörig, aber die Kommunikation mit Lymphgefäßen ist in vielen Fällen nur schwierig nachzuweisen." An dieser von *Wegner* aufgestellten Klassifikation der Lymphangiome bemängelt *Hueter* das Fehlen einer scharfen Abgrenzung gegenüber der Lymphangiektasie, die nach *Borst*, *Fabry* und *Ziegenbein* mit dem Begriff des Lymphangioma simplex zu identifizieren ist. *Hueter* bezeichnet als Lymphangioma simplex nur jene Formen, die im wesentlichen aus nicht erweiterten, also capillaren neugebildeten Lymphgefäßen mit dem dazu gehörigen Stroma bestehen, und welche die Vorstufe für die cystischen und kavernösen Arten darstellen, eine Anschauung, der auch *Borchers* zustimmt. *Ribbert* ist der Ansicht, daß die Lymphangiektasie aus Lymphgefäßen entsteht, die normal in das Gewebe eingefügt sind, ihre Ausdehnung erfolgt unter gleichzeitigem Wachstum der Wandung. Der betreffende Bezirk hat dabei im Gegensatz zum Lymphangiom keine selbständige Stellung, er kann fortschreitend vergrößert werden. Nach *Unna* haben Lymphangiom und Lymphangiektasie miteinander die Grundbedingung der venös-lymphatischen Stauung gemeinsam, sowie eine Endothelwucherung, ausreichend um die Flächenvergrößerung mit Endothel zu überziehen. Der Unterschied liegt darin, daß der Lymphangiektasie der aktiv proliferierende Charakter mangelt, der eine wesentliche Eigenschaft



des Lymphangioms darstellt (*W. Müller*). *Ziegler* fügt den von *Wegner* aufgestellten 3 Haupttypen des Lymphangioms noch eine weitere hinzu, das Lymphangioma hypertrophicum mit deutlichen Verdickungen der Wandungen der Hohlräume und einer mitunter ebenfalls deutlich vorhandenen Hypertrophie des Endothelbelags derselben, Charakteristica, die auch der von *Opokin* beschriebene Fall eines Lymphangioms der Parotis zeigt. *Unna* teilt, „ohne eine doch undurchführbare Scheidung zwischen Lymphangiom und Lymphangiektasie anzustreben," das Material der Lymphangiome — soweit es die Haut betrifft — von einem ganz anderen, nämlich topographischen Einteilungsprinzip ausgehend, in 3 Gruppen ein, „je nachdem der Papillarkörper, das Hypoderm oder die subcutanen Lymphgefäße hauptsächlich beteiligt sind". Das Lymphangiom des Papillarkörpers zerfällt nach *Unna* in zwei gut charakterisierte Formen: a) das isoliert auftretende Lymphangioma superficiale oder Lymphangioma circumscriptum, welches meist bei Kindern oder jungen Leuten auf Gesicht, Hals oder Schultergürtel als warzenartiger Fleck auftritt, der aus Gruppen kleiner, durchscheinender Bläschen oder bläschenartiger Papeln sich zusammensetzt; b) Lymphangioma superficiale auf Basis tiefliegender lymphangiektatischer Prozesse (infolge von Bildungsfehlern, traumatischer Vermehrung der abführenden Blut- und Lymphgefäße, Elephantiasis infektiöser Natur). Von den Lymphangiomen des Hypoderms sind insbesondere die solitären, massigen Geschwülste des Halses hervorzuheben, die so vielfach von den Chirurgen beschrieben worden sind. *Török* teilt, seinen früher gemeinsam mit *Noyes* aufgestellten Standpunkt einer Revision unterziehend, die capillären Hautlymphangiome in 2 Gruppen ein: in das variköse und kavernöse Lymphangiom, von welchen das letztere die ganze Breite der Lederhaut einnimmt und bloß die oberflächlichsten Lagen derselben frei läßt, während das erste im allgemeinen nur die oberflächlichen Anteile des Coriums betrifft. *Fabry* und *Ziegenbein* endlich kehren bei ihrer Einteilung der Lymphangiome, wie es auch *Freudweiler* getan, zu der von *Wegner* vorgenommenen Einteilung zurück und unterscheiden ein Lymphangioma simplex, welches sie mit der Lymphangiektasie identifizieren, ein Lymphangioma cavernosum und schließlich, wenn die Hohlräume sehr stark entwickelt sind und in den Vordergrund treten, ein Lymphangioma cysticum. *Borchers* schließt übrigens aus seinen mikroskopischen Bildern, welche cystische und kavernöse Formen, stellenweise sogar auch Erscheinungen zeigen, wie sie das Lymphangioma simplex aufweist, daß jede cystöse Bildung einmal die Stadien des einfachen und kavernösen Lymphangioms durchlaufen hat.

Bezüglich des *Sitzes* der Lymphangiome kann gesagt werden, daß sie im allgemeinen an allen Körperstellen auftreten können, wenngleich die Durchsicht der in der Literatur niedergelegten Fälle zeigt, daß sie doch gewisse, ganz bestimmte Regionen zu bevorzugen pflegen und daß insbesondere gewisse Formen der Lymphangiome an ganz bestimmten Körperstellen sich zu zeigen pflegen. So sind seit langem den Chirurgen die solitären massigen lymphangiomatösen Geschwülste bekannt, die insbesondere am Hals und an der oberen Brustapertur auftreten; *Wegner, Koester, Winiwarter, Busch, Trendelenburg, Müller, Goedde, Sundt, Paterno* und *Mackenberg* beschrieben derartige Fälle. Im Bereich des Kopfes wurden ebenfalls Lymphangiome beobachtet, so von *Wegner* an der Stirn, von *Roello* in der Schläfengegend, von *Hutchinson* am Kinn. An der Zunge sind nach den beschriebenen Fällen zwei Arten von Lymphangiomen zu unterscheiden, eine mehr diffus auftretende Form, die zur wohlbekannten Erscheinung der Makroglossie führt, welche schon vielfach beschrieben wurde, so unter anderem von *Virchow, Winiwarter, Maas, Wegner, Küttner, Sick* und eine mehr circumscripte Form, auf welche *Samter, Arzt, Sorrentino, Rona* und *Müller* hinwiesen. Zu diesen letzteren Formen wird von *Arzt* und ebenso von *Sorrentino* auch eine Affektion der Zungen-



papillen hinzugerechnet, die als cystöse Degeneration der Papillae fungiformes beschrieben wurde und welche zweifelsohne eine Erkrankung der Lymphgefäße darstellt. Da nun aber die Erkrankung sich nicht nur auf die Papillen beschränkt, sondern auch unterhalb derselben nachzuweisen war, hält *Müller* die genannte Bezeichnung für nicht besonders vorteilhaft, die Fälle selbst in dieser Hinsicht ungeklärt, ob es sich in den geschilderten Fällen um Lymphangiome oder um Lymphangiektasie gehandelt hat. Auch an der Lippe sind nicht so selten Lymphangiome zu sehen, sie führen hier oft zu einer außerordentlichen Vergrößerung derselben, zur Makrocheilie; hieher gehören Fälle, wie sie von *Billroth* und von *Wegner* beschrieben worden sind. *Pelagatti* schildert ein Lymphangiom der Gaumenschleimhaut, *Bruhns* zeigte ein solches der Wangenschleimhaut, und in dem von *Brocq* und *Bernard* beobachteten Falle war nicht nur ein Teil der Zunge, sondern auch das Velum palatinum Sitz der Erkrankung. Ein Lymphangiom der Parotis beschrieb *Opokin*, der damit die Kasuistik des Lymphangioma hypertrophicum (*Ziegler*) um einen sehr instruktiven Fall bereicherte. Sehr häufig wurden Lymphangiome im Bereich der Gesäßgegend beobachtet; *Thibierge* und *Legrain*, *Pautrier* und *Eliascheff*, *Wolf*, *Bechet*, *Engman* und *Mook*, *Kingsbury*, *Harris*, *Nobl*, *Schor*, *Lesser*, *Pinczower* sahen derartige Erkrankungen. Eine Lieblingslokalisation der Lymphangiome ist ferner das äußere Genitale und die Gegend der Oberschenkelbeuge, sowie die oberen Partien der Oberschenkel selbst. So beschrieben *Edel*, *Audry* und *Dalous*, *Heuss*, *Schiperskaja* Bildung von Lymphangiom am äußeren weiblichen Genitale, *Grouwen*, *McKee* solche am Penis, *Madden*, *Bonamy* und *Dartigues*, *Kaufmann-Wolf*, *Haslinger* am Scrotum und *Albrecht*, *Müller*, *Grouwen*, *Ferron*, *Rasch*, *Brandweiner*, *Lewin*, *Tilbury* und *Colcott Fox* solche im Bereiche der Oberschenkelbeuge und des Oberschenkels. Auch die Extremitäten, und zwar in allen ihren Teilen können der Sitz von Lymphangiomen sein, wie die Fälle von *Corlett*, *Abramovitz*, *C. Smith*, *Colcott Fox*, *Köbner*, *Oliver* und von *Blaschko* zeigen, welche letztere beiden Lymphangiombildung an den Zehen sogar beobachtet hatten. Fast ebenso häufig wie am Hals sind auch in der Bauchhöhle Cystenangiome beschrieben worden; sie sind hier als Chylus-, Mesenterial- und Netzcysten bekannt und durch ihre oft außerordentliche Größe auffallend. Von den zahlreichen Autoren, die hierüber berichten, sei nur *Borchers* und *Sick* hervorgehoben, welche beiden auch die Literatur derartiger Fälle zusammengestellt hatten, sowie *Weichselbaum*, der in seinem Falle von Chylangioma mesenterii die Entstehung der Lymphcapillaren und weiterhin deren Ausbildung zu cystischen Räumen beobachten konnte. Ein Lymphangiom der Niere beschrieb *Heschl*, ein solches des Ligamentum lati uteri *Lion*, je einen Fall von Lymphangiom des Ligamentum rotundum uteri und des Samenstrangs *Wiesner*. Erwähnenswert ist auch das von *Kermauner* beobachtete Lymphangiom der Tube, das allerdings nach Ansicht des Verf. ein Übergangsstadium von Lymphangiom zu Endotheliom darstellt. Von besonderer Häufigkeit, wie auch von besonderem Interesse für die Dermatologen sind endlich die Lymphangiome, die im Bereich des Thorax auftreten und in den verschiedenen Teilen desselben beschrieben wurden (*Schnabel*, *White*, *McCormac*, *Zeiss*); auch hier gibt es wiederum einige Lokalisationen, die man immer wieder in der Literatur wiederkehren sieht, so erwähnt Lymphangiombildung im Bereich der Brust *Wegner* (an der Brustwarze), *Arzt*, *Mac Leod*, *Maceven* (am Sternum), *Schor*, *Gutierrez*, *Malcolm Morris*; in der Schultergegend wurden Lymphangiome beschrieben von *Löwenheim*, *Brytschew*, *Harris*, *Bukowsky*, *Pawlof*, *Sellei*, *Weissenbach*, *Hutchinson*, *Freudweiler*, *Waelsch*. Auch die Axilla scheint eine Prädilektionsstelle der Lymphangiome zu sein. *Lannelongue* beschreibt derartige Fälle, ebenso auch *Lücke*. Unter den Fällen *Nasses* befindet sich ein cystisches Lymphangiom der Achselhöhle, *Rumbold* stellt vier derartige Fälle

zusammen, und zwar zwei eigener Beobachtung, und je einen von *Cruveilhier* und von *Heschl* beschriebenen Fall. *Müller*, unter dessen 5 Lymphangiomfällen auch ein solches der Axilla sich befindet, zitiert ferner derartige von *Lejars*, *Schrader* und *Schramm-Dolinski* beobachtete Fälle; aber auch *Aboularage*, *Lewin*, *P. Meissner* und *Reiner* konnten auf Lymphangiome der Achselhöhle, die sie zu sehen Gelegenheit hatten, hinweisen. *Unna* erwähnt, daß das Lymphangioma circumscriptum der Haut meist bei jungen Leuten im Gesicht, am Halse und besonders in der Schultergegend auftritt. Tatsächlich wies denn auch von den beiden im



Abb. 1.

folgenden näher beschriebenen Fällen der eine ein Lymphangiom der Schultergegend der andere ein solches an der Axilla auf. Aber nicht nur aus diesem Grunde seien die Krankengeschichten der beiden an der Abteilung meines Chefs Prof. Dr. *S. Ehrmann* beobachteten Fälle hier wiedergegeben, sondern insbesondere, weil sich aus den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen gewichtige Folgerungen bezüglich der Histopathogenese dieser benignen Hauttumoren ergaben, die weiterhin aber auch geeignet schienen, auf die noch viel umstrittene Frage der Entstehung der Lymphangiome überhaupt ein gewisses Licht zu werfen.

1. Lymphangioma circumscriptum cutis der rechten hinteren Schultergegend.



F. H., Schüler, 11 Jahre alt, aus Oberhollabrunn, sucht am 2. III. 1921 die Ambulanz der Abteilung wegen einer nässenden, verkrusteten, unebenen Stelle im Bereich der rechten Schultergegend auf. Die Anamnese des Pat. ergab, daß weder bei den Eltern noch bei den Geschwistern mit Sicherheit auf das Auftreten einer ähnlichen Affektion, wie Pat. sie zeigte, geschlossen werden konnte. Der schlanke, ziemlich hoch aufgeschossene Kranke kann sich kaum an irgendwelche Kinderkrankheiten erinnern. Die Hauterkrankung bestand laut Aussagen seiner Mutter schon zur Zeit der Geburt, ist allmählich gewachsen und hat seit einiger Zeit auch subjektive Beschwerden verursacht, indem an mehreren Stellen der Geschwulst Nässen, Krustenbildung, manchmal auch leichte Blutungen auftraten.

Status praesens: 2. III. 1921. Pat. ist hochaufgeschossen, schlank, sein Panniculus adiposus nur schwach entwickelt. Weder die Innenorgane noch auch die Haut zeigen irgendwelche Veränderungen, nur im Bereich der Hinterseite der rechten Schulter zeigt sich eine unregelmäßig, aber scharf begrenzte, oval geformte, in auffallender Weise veränderte Hautpartie, die das Bild eines flachen Tumors mit ausgesprochen warziger Oberfläche bietet (Abb.1). Die Begrenzung dieser flachen Geschwulst bildet nach oben ungefähr eine durch den 1. Brustwirbel und das Akromion gelegte Linie, nach abwärts eine solche, welche als die gerade Fortsetzung der unteren Konturlinie des um etwa 30° elevierten rechten Oberrandes zu denken wäre, die mediale Grenze verläuft etwas nach innen vom lateralen Rand der Scapula, unterhalb der Spina scapulae, während lateralwärts etwa vierfingerbreit auf der Hinterfläche des rechten OberarmesVeränderungen sichtbar sind. Das Ganze bildet also eine ovale Hautpartie, deren Längsdurchmesser vom lateralen Scapularrand bis zum Hinterrand des Deltoideus, deren Breitendurchmesser vom Akromion bis an die hintere Achselfalte verläuft. Dieses ziemlich scharf umschriebene Gebiet zeigt eine unebene warzige Oberfläche. Während aber die Erhebungen im allgemeinen im medialen Anteile ziemlich flach sind, werden sie im lateralen, auf den Oberarm sich erstreckenden Bereich des Tumors mächtiger und zeigen tiefe Einschnitte, die einzelne lappenartige Gebilde umgrenzen. Allenthalben zeigen sich im Bereich dieser Veränderungen dichte Gruppen von außerordentlich eng aneinander gedrängten, bläschenartigen Efflorescenzen, die aber nicht überall gleich groß sind, sondern ganz deutlich sich zum Teil als ganz kleine Bläschen, zum Teil als größere, blasenartige Hohlräume erweisen, deren Decke durchaus nicht immer gleichmäßig prall gespannt ist, vielmehr an den größeren Blasen deutliche Furchenbildung erkennen läßt. Der Inhalt der Blasen schimmert zumeist hell durch ihre Decke hindurch. An einzelnen Stellen jedoch zeigen die Blasen ein rötliches, an anderen sogar ein schwärzliches Aussehen. Hie und da ist die Blasendecke geplatzt, und aus der betreffenden Stelle entleert sich eine geringe Menge wasserheller, klarer Flüssigkeit, an wieder anderen Stellen haben sich kleine, schwärzliche Krusten gebildet. Bei der Palpation sind deutlich in der Tiefe der Cutis prallelastische, sandkornartige Gebilde zu tasten, die sich auch bei stärkstem Druck nicht entleeren und bei Druckanämie aus der Tiefe als gelbgraue Punkte hervorschimmern. Die Umgebung der Efflorescenzen zeigt keinerlei Zeichen einer Entzündung, nur dort, wo Bläschen geplatzt waren, besteht eine leichte Rötung am Rand derselben. In der Richtung der Haupt- und der größten Querachse sind auch einzelne, zerstreute, mit wasserheller Flüssigkeit gefüllte, isolierte Bläschen zu verfolgen.

Nachdem die klinische Diagnose Lymphangioma cysticum cutis durch die histologische Untersuchung bestätigt worden war, wurde das ganze Gebiet des Tumors in 9 Felder geteilt und folgendermaßen mit Radium bestrahlt.

3. III. Stelle 1 mit Träger VIII (14 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.



8. III. Stelle 2, 3, 4, 5 mit Träger XXVII (12 mg) 0,3 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
9. III. Stelle 6, 7 mit Träger XXI (15 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch $1^1/_2$ Stunden.
10. III. Stelle 8, 9 mit Träger VIII (14 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
19. IV. Stelle 1 mit Träger VIII (14 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
26. IV. Stelle 4, 5 mit Träger VIII (14 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
28. IV. Stelle 7 mit Träger VIII (14 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
12. V. Stelle 2, 3 mit Träger VIII (14 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
4. IX. Stelle 7 mit Träger VII (4 mg) 0,2 mm Ag-Filter durch 2 Stunden.
18. XI. Stelle 6 mit Träger VIII (14 mg) ungefiltert durch $1^1/_2$ Stunde.

Eine seither am 14. I. 1922 aufgenommene photographische Aufnahme zeigt, daß die Affektion mit Zurücklassung einer ganz flachen, zarten, weißen Narbe vollständig geheilt war.

2. Lymphangioma circumscriptum cutis der linken Achselhöhle.

P. S., Lehrling, 17 Jahre alt, suchte die Ambulanz der Abteilung wegen einer seit frühester Kindheit bestehenden, trotz operativen Eingriffs rezidivierenden Affektion der linken Achselhöhle auf. Ob Eltern oder Geschwister eine ähnliche Erkrankung aufwiesen wie Pat., konnte nicht erhoben werden. Das Leiden des Kranken bestand seit seiner frühesten Jugend, weshalb vor 13 Jahren bereits auf einer chirurgischen Station die operative Entfernung versucht wurde. An der betreffenden Stelle hatte sich eine dicke, feste, balkige Narbe entwickelt, die aber vor etwa 14 Tagen leicht anschwoll, bläulichrot sich verfärbte, so daß Pat. beunruhigt, ärztliche Behandlung aufsuchte.

Status praesens am 14. VI. 1921: Mittelgroßer, ziemlich kräftiger junger Mann. Panniculus adiposus nur mäßig entwickelt. An den Innenorganen und an der Haut des Körpers keinerlei Veränderungen. Die Haut der linken Achselhöhle zeigt eine ziemlich mächtige, etwa 3 cm lange und 1 cm breite, derbe, balkige Narbe, die namentlich gegen die hintere Achselhöhlenfalte hin sehr mächtig entwickelt ist, entsprechend den seinerzeit bei der Exstirpation angelegten Suturen. Diese narbig veränderten Stellen zeigen eine bräunlichbläuliche bis dunkelbläuliche Verfärbung und sind nicht gleichmäßig eben, sondern weisen vielfach an der Peripherie kleine, durchscheinende Bläschen auf. In der Mitte der Narbe ragt eine breit aufsitzende, verrukös aussehende, durchscheinende Geschwulst empor, die mit einem Tumor der Tiefe in Zusammenhang steht; bei Anstechen sowie manchmal auch spontan entleert sich aus den bläschenförmigen Bildungen, aus denen sie zusammengesetzt ist, etwas wasserähnliche Flüssigkeit. Einzelne dieser Bläschen sind leicht bläulich verfärbt. Außerdem bestehen in der Achselhöhle selbst mehrere kleine flache Tumoren mit einer unebenen, warzenartigen Decke, die sich bei näherem Zusehen als aus Bläschen zusammengesetzt erweist. Dieselben sind nicht von gleicher Größe und Beschaffenheit; die kleineren Bläschen schimmern ziemlich hell, haben eine prall gespannte Decke, die größeren dagegen weisen eine durch rillenartige Furchen unterteilte Oberfläche auf, so daß sich der Anblick einer unregelmäßig zerklüfteten Beere bildet. Die Farbe der Bläschen ist zumeist gelbbraun, ihr Inhalt schimmert zumeist hell durch die Decke hindurch, stellenweise aber weisen sie eine blauschwarze Verfärbung auf, erscheinen undurchsichtig, mit einer schwärzlichblauen Masse erfüllt. Palpatorisch lassen sich deutlich in der Tiefe der Haut sandkornartige, derbe Gebilde fühlen, die sich nicht exprimieren lassen.

Am 27. VI. wurden in Lokalanästhesie Narbe und Tumoren exstirpiert und, nachdem die histologische Untersuchung die Annahme eines rezidivierenden Lymphangioma cysticum cutis verifiziert hatte, wurde die ganze Partie am 10. VII. mit Röntgenstrahlen (7 H. E. mit 2 mm Al-Filter) behandelt. Die Heilung war eine vollkommene.



Bevor nun die histologischen Befunde und die daraus sich ergebenden Schlußfolgerungen für die Entstehung der Lymphangiome erörtert werden sollen, sei hier kurz auf die *therapeutischen* Erfolge in beiden Fällen hingewiesen.

Pautrier und *Eliascheff* hatten die Behandlung derartiger Affektionen mittels Kauter, *Reder* sogar die Injektion von kochendem Wasser zur Beseitigung der Lymphangiome empfohlen. Die Mehrzahl der Autoren jedoch erblickt in einer chirurgischen Entfernung der Hautlymphangiome das einzige, erfolgverheißende Vorgehen (*Freudweiler, Waelsch, Schnabel, Albrecht* u. a.). In beiden vorliegenden Fällen wurde jedoch Strahlentherapie in Anwendung gebracht, entsprechend den Befunden von *London* einerseits und *Heineke* andererseits, aus welchen sich ergeben hatte, daß lymphatisches Gewebe besonders stark, am stärksten von allen Gewebsarten unter Strahlenwirkung leidet. Der Erfolg zeigte, wie sehr dieses Vorgehen berechtigt war; der eine Fall heilte unter Radiumbestrahlung glatt ab, der andere Fall, der nach der ersten Operation ein Rezidiv aufwies — auch *Reiner* konnte über einen solchen trotz Encheirese rezidivierenden Fall berichten —, zeigte nach Exstirpation der Narbe und der lymphangiomatös veränderten Hautpartien, nachdem noch eine Röntgenbestrahlung nachgeschickt worden war, ebenfalls ein in jeder Hinsicht befriedigendes Resultat, so daß für derartige Fälle die Anwendung von Strahlentherapie in Übereinstimmung mit *Abbe, Lesser, Corbett, Milian, Zehden, Sainz de Aja* und *Ferron* nicht warm genug empfohlen werden kann.

Die zur *histologischen Untersuchung* bestimmten exzidierten Gewebsstücke wurden in kleinere Teile zerschnitten, teils in Alkohol, teils in Sublimatalkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Haemalaun-Eosin, polychromem Methylenblau, nach *van Gieson* und *Weigert* gefärbt, zum Teil auch den von *Pappenheim* und *Bielschowsky* angegebenen Spezialfärbungen unterzogen.

Die histologischen Befunde werden einerseits zwecks Raumersparnis, andererseits aber, weil sie eine vollkommene Übereinstimmung zeigen, im folgenden gemeinsam besprochen.

Mit Haemalaun-Eosin gefärbte Schnitte lassen schon bei schwacher Vergrößerung (Abb. 2) erkennen, daß dort, wo makroskopisch sichtbare, bläschenförmige Erhebungen vorhanden waren, teils uni-, teils multilokuläre Hohlräume diese Erhebungen ausfüllen, einkammerig gewöhnlich bei den kleineren, mehrkammerig zumeist bei den größeren. Es ist ferner ganz deutlich zu verfolgen, wie diese Hohlräume bei ihrem Wachstum allmählich das Bindegewebe des Papillarkörpers und der subpapillären Schichte ersetzen und gegen die Hautoberfläche vordrängen, wobei sie nicht nur die genannten Gewebe mehr oder minder vollständig rarefizieren, sondern auch die Epidermis in auffallender Weise verändern.

Was zunächst die *Epidermis* betrifft, so zeigt sich, daß sie nicht allenthalben die gleichen Veränderungen aufweist, sie verhält sich vielmer verschieden an der *Kuppe* der Hohlräume bzw. der Vorwölbungen und *zwischen* denselben; an der erstgenannten Stelle ist sie zu einer Membran ausgedehnt und verdünnt. Dort, wo die Hohlräume gegen

die Epidermis vordrängen und diese schon beinahe erreicht haben, zeigt sich das Gewebe des Papillarkörpers zusammengedrängt und komprimiert, oft so sehr, daß über den am stärksten vorgewölbten Stellen der Hohlräume vielfach nur eine dünne Schichte Papillengewebes übrigbleibt, welche das Endothel dieser Hohlräume von der Epidermis trennt. An Stellen, wo die Hohlräume noch weiter nach oben vordrängen, fehlt auch diese dünne Schichte von Papillengewebe, und das Endothel der Hohlräume tritt unmittelbar mit der Epidermis in Berührung. Die Epidermis ist dort vielfach so rarefiziert, daß die Basalzellenschichte vollständig fehlt, die restlichen Anteile des Rete Malpighi werden nur durch 1—2 Lagen ganz flachgedrückter, abgeplatteter Zellen gebildet. An diesen Stellen zeigt sich auch hie und da eine Art Vakuolisierung der Epidermiszellen, oft so weitgehend, daß die Zellen als lichtes Lumen erscheinen, dessen Wand ein geschrumpfter, intensiv gefärbter Kern anliegt. Das Stratum corneum zieht an diesen Stellen in Gestalt von 2—3 schmalen, flachen, parallel angeordneten, sich exfoliierenden Zellagen über die Kuppe der Hohlräume und die sie bedeckenden Epidermisreste hinweg. Wesentlich anders dagegen verhält sich die Epidermis *zwischen* den Hohlräumen; es zeigen sich daselbst die Leisten des Rete Malpighi etwas vergrößert (leichte Akanthose); in jenen Vorwölbungen, die multilokuläre Hohlräume enthalten, ist das Gewebe der Papillen zu schmalen Septen zusammengedrängt, stellenweise so, daß Endothelzelle und Endothelzelle mit ihrer basalen Fläche einander berühren. An anderen Stellen ist auch dieser schmale Rest einer Scheidewand geschwunden. Epidermiszapfen, die sich noch erhalten haben, werden ebenfalls komprimiert, so zwar, daß in der Tiefe oft noch eine breitere Epithelinsel mittels eines komprimiertensch malen Epithelstreifens mit dem deckenden Teil der Epidermis zusammenhängt und

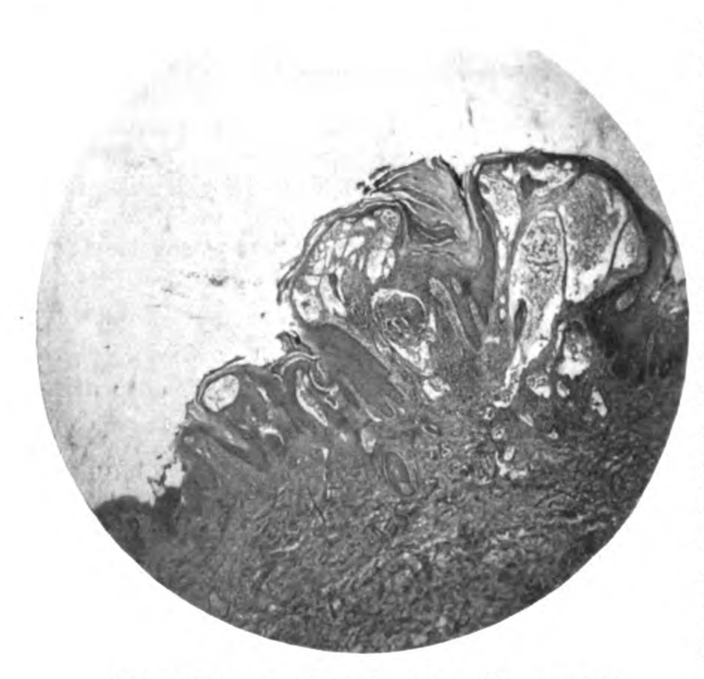


Abb. 2. Haemalaun-Eosin-Präparat. Übersichtsbild.

es aussieht, als ob eine mit dünnem Stiele versehene Epidermismasse zwischen die Hohlräume hinab in die Tiefe reichen würde. An anderen Stellen zeigen sich vollkommen inselartig abgeschnürte Epithelanteile. In den Einsenkungen zwischen den Vorwölbungen zeigen die Epidermismassen oft ein verbreitertes Stratum granulosum (Hyperkeratose), man sieht aber auch Stellen, wo das Stratum corneum, das hier wesentlich breiter erscheint, zahlreiche, noch gut gefärbte Kerne erkennen läßt, es sind also Hyperkeratose und Parakeratose deutlich wahrnehmbar. Das Stratum filamentosum ist hier kaum verändert, weist höchstens Zeichen einer leichten Akanthose auf. Die Basalzellenschicht ist an diesen Stellen deutlich erkennbar.

Wird nun das Gewebe des *Papillarkörpers* und der *subpapillären Schichte* des näheren untersucht, so zeigen sich, den oben erwähnten, schon makroskopisch sichtbaren, bläschenförmigen Erhebungen entsprechend, teils einkammerige, teils mehrkammerige Hohlräume, welche insbesondere diesen beiden Schichten angehören. Wo die Papillen noch zum größten Teile erhalten sind, erscheinen die Hohlräume noch ganz klein, als kleine, spaltförmige oder runde Lichtungen mit deutlich gegen das Lumen vorspringenden oder mehr abgeplatteten Endothelkernen, das restliche Gewebe der Papillen selbst zeigt eine ödematöse Beschaffenheit. Die größeren Papillen sind jedoch Sitz eines ganzen Systems von Hohlräumen, die oft eine so bedeutende Größe aufweisen, daß vom Papillargewebe nur mehr wenig erhalten ist, ja sogar, wie oben geschildert wurde, von dem darüber befindlichen Epithel nur mehr einige Zellagen erhalten sind, doch merkt man in letzterem Falle deutlich hie und da eine, wenn auch schmale, doch immerhin zumeist nachweisbare dünne Schichte von Bindegewebe zwischen Endothel und Epidermiszellen. Die Hohlräume im Bereich der Papillen haben nicht nur eine verschiedene Größe, auch ihre Form ist ganz verschieden. Dort, wo sie unilokulär vorhanden sind, haben sie eine ausgesprochen runde oder ovale Form, sind verhältnismäßig klein; die multilokulären Hohlräume sind bedeutend größer, schließlich erfüllen sie als ein mit Endothel ausgekleidetes System von Hohlräumen die ganze Papille und weisen dabei — dies gilt besonders von den in den unteren Papillenanteilen gelegenen Hohlräumen — eine ausgesprochen längsovale, zumeist birnförmige Gestalt auf, deren schmales Ende gegen die Kutis weist, und welche der Verlaufsrichtung der Papillen entspricht. Zwischen ihnen zeigt sich ein ödematöses Bindegewebe, das von kleinzelligen und wenigen polynukleären Elementen durchsetzt erscheint. Mit dem Wachstum der Hohlräume verschmälern sich diese Bindegewebssepten immer mehr und mehr, bis schließlich nur mehr ganz feine, jederseits nur von einer Lage plattgedrückter Endothelzellen bekleidete, fibrilläre Reste von Zwischengewebe vorhanden sind, die endlich auch einreißen und



als spornartige Reste, wie dies von *Török* so treffend beschrieben wurde, in das Lumen der Hohlräume vorspringen. Der Endothelbelag erweist sich namentlich bei den größeren Hohlräumen deutlich als ein einschichtiges Endothel mit rundlichen, gegen das Lumen vorspringenden, zumeist aber plattgedrückten, spindelförmigen, mehr oder weniger weit auseinanderstehenden Kernen. Der Blaseninhalt ist durchaus nicht bei allen Hohlräumen von gleicher Beschaffenheit; in einer, wenn auch geringen Anzahl von Hohlräumen ist von einem Inhalt nichts oder fast nichts zu merken, bei den verschiedenartigen Prozessen der Präparation ist er ausgefällt und weggeschwemmt worden, so daß die Hohlräume leer erscheinen. In der überwiegenden Mehrzahl sind dagegen die Hohlräume von geronnener Lymphe erfüllt, welche als fein granulierte, zumeist netzförmig angeordnete Masse (Fibrin) das Lumen des Hohlraumes mehr oder minder vollkommen ausfüllt und nur wenig zelluläre Elemente enthält, die entweder als einzelne Lymphocyten zerstreut an den verschiedenen Punkten des Netzwerkes sich vorfinden oder aber zumeist in dem der Cutis zugewandten Anteile der Hohlräume als kleine Häufchen von Lymphocyten nachweisbar sind. In einzelnen wenigen Hohlräumen sind, und zwar hier immer am Boden des Hohlraumes liegend, große Haufen von roten Blutkörperchen sichtbar. In einigen Hohlräumen zeigen sich auch allerdings ziemlich spärliche große, rundliche Zellen mit mehreren ovalen, etwas weniger intensiv gefärbten Kernen, die wahrscheinlich den von *Schnabel* beschriebenen Riesenzellenformen entsprechen dürften und nach der Meinung dieses Autors als abgestoßene, in fettiger Degeneration begriffene, gequollene Endothelien anzusehen sind.

Ganz besonders auffallend sind die im *Stratum papillare und subpapillare befindlichen Rundzellenhäufungen*; neben spärlichen banalen perivasculären Infiltraten zeigen sich nämlich vielfach mehr oder minder große, rundliche oder ovale, gegen die Umgebung scharf abgesetzte dichte Anhäufungen von Rundzellen, die stets *vollkommen unabhängig von den Blutgefäßen auftreten und dadurch bemerkenswert sind, daß sie stets an der Basis der vergrößerten Papillen, beziehungsweise unterhalb der darin enthaltenen Hohlräume vorhanden sind*, sowohl bei den kleinen unilokulären als auch bei den größeren, meist multilokulären Hohlräumen. Bei dem in Stratum supapillare befindlichen Hohlräumen sind diese Rundzellenhaufen meist unmittelbar der Hohlraumwandung angelagert. Vielfach treten die Hohlräume zu den Rundzellenhaufen in Beziehung, meist derart, daß ein solcher Hohlraum — und dies ist namentlich bei den größeren, mehrkammerigen Formen deutlich wahrzunehmen — kuppenartig einem der geschilderten Zellhaufen aufsitzt oder ihn gar vollständig umschließt, der Rundzellenhaufen an der betreffenden Stelle knospenartig in das Lumen hineinragt,



also Verhältnisse bestehen, wie sie die Elemente der Rindensubstanz einer Lymphdrüse zu ihren oberflächlichen Lymphbahnen aufweisen. Vielfach leidet hierbei der Endothelbelag, die Endothelzellen fehlen an der einen oder anderen Stelle, so daß diese Rundzellenanhäufungen direkt mit dem Lymphraum in Kommunikation zu stehen scheinen. Allenthalben, und dies muß besonders nachdrücklich hervorgehoben werden, sind diese scharf abgegrenzten, rundlichen, follikelartigen Zellhaufen unabhängig von den Blutgefäßen vorhanden, d. h. sie treten keineswegs als perivaskuläre Infiltrate auf, wohl aber stehen sie stets, wie oben geschildert wurde, mit den Lymphräumen in einer einwandfrei nachweisbaren Verbindung. Was nun die *Zusammensetzung dieser Zellhaufen* anlangt, so bestehen sie zum überwiegenden Teile aus Lymphocyten, aber vielfach sind neben diesen kleinen Elementen mit einem intensiv gefärbten Kern auch hellere, weniger stark gefärbte Zellen vorhanden, polynukleäre sind fast nirgends sichtbar. Eine diesbezügliche genauere Orientierung ermöglichten die mit Methylgrün-Pyronin gefärbten Schnitte, die unten ausführlich besprochen werden sollen. Auffallend ist ferner auch schon in den mit Haemalaun-Eosin gefärbten Schnitten, daß zwischen den meist kleinen rundlichen oder ovalen Zellen, welche dicht und scheinbar regellos nebeneinander liegen, vielfach ein Reticulum vorhanden zu sein scheint. An Schnitten, die mit Haemalaun vorgefärbt und dann nach der von *Bielschowsky* angegebenen Methode behandelt worden waren, zeigt sich ein überaus dichtes und dabei doch außerordentlich zartes Gerüstwerk. An vielen Stellen ist deutlich zu erkennen, wie jede einzelne Zelle in einer Lücke dieses Gerüstes gelagert erscheint; an anderen Stellen erscheinen diese Maschen bedeutend größer, weiter und umfassen statt einer, zwei, drei oder mehrere Zellelemente, wobei deren Kerne durchaus nicht immer regelmäßig im Zentrum der Lücke gelagert erscheinen, sondern vielfach unregelmäßig mehr an der Peripherie gelagert sind. Das *Blutgefäßsystem* im Bereich der Hohlräume zeigt vielfach erweiterte, gut gefüllte Gefäße, die stellenweise in der weiteren Umgebung der Hohlräume geringgradige perivasculäre Rundzelleninfiltrate aufweisen. Das *Lymphgefäßsystem* zeigt im Bereiche des Stratum subpapillare, aber auch in den tieferen Coriumschichten deutliche Erweiterungen, welche mit einem platten Endothel ausgekleidet sind; ihr Inhalt besteht aus Lymphe, die zum Teil netzförmig geronnen, zum Teil ausgefallen ist, so daß das Lumen der Gefäße leer erscheint. Einzelne Lymphocyten sind dem Inhalt beigemengt. Zwischen den erweiterten Lymphräumen bestehen hie und da Kommunikationen in Form von wenig oder gar nicht erweiterten Lymphgefäßen, die zumeist parallel zur Hautoberfläche verlaufen. Im Bereich des Stratum subpapillare und reticulare corii zeigen sich zahlreiche Bündel von *glatten Muskelfasern*, die wahrscheinlich



dem pilomuskulären Apparat angehören, aber stets unterhalb der Hohlräume weitaus reichlicher als in den angrenzenden Teilen normalen Gewebes angeordnet sind, wo keine derartigen Hohlraumbildungen auftreten. Das *Bindegewebe* erscheint im allgemeinen ziemlich normal, in der Umgebung einzelner Haarbälge und Talgdrüsen sind kleine Anhäufungen von Rundzellen darin bemerkbar. Bei Färbungen nach *Pappenheim* mit Methylgrün-Pyronin erhält man besonders instruktive Bilder von den oben erwähnten follikelartigen, zumeist an der Basis der Hohlräume gelagerten rundlichen Zellanhäufungen. Zunächst ist ein feines, aus zarten Fasern bestehendes, ziemlich engmaschiges Netzwerk sichtbar, welchen Zellen ein- bzw. angelagert sind. Diese Zellen sind zum überwiegenden Teil Lymphocyten; zwischen ihnen zeigen sich Zellen von rundlicher, seltener etwas unregelmäßiger Form mit einem exzentrisch gelegenen Kern; ihr Protoplasma färbt sich mit Pyronin leuchtend rot und läßt eine zuweilen deutlich erkennbare juxtanucleäre Zone erkennen. Das Chromatin des Zellkernes liegt vielfach in Klumpen der Kernmembran an, so daß der Kern oft eine typische Radspeichenform aufweist. Diese Eigenschaften lassen deutlich die beschriebenen Zellformen als *Plasmazellen* erkennen. Daneben finden sich ziemlich protoplasmareiche Zellen, deren Protoplasma schwach basophil ist und bei der Färbung mit Methylgrün-Pyronin einen eben noch erkennbaren, sehr blaßroten Farbenton aufweist; der stets zentral gelagerte Kern ist ziemlich groß, seltener gleichmäßig rund oder oval, vielmehr zumeist länglich oder unregelmäßig, mit Einkerbungen versehen, so daß oft eine plumpe Nierenform resultiert. Auffallend ist die leuchtend rote Farbe der Kernkörperchen, die juxtanucleäre Zone ist bei wenigen dieser Zellformen deutlich, in den allermeisten Fällen aber kaum erkennbar. Zwischen den bereits beschriebenen Zellformen, von welchen die letzterwähnten schon in den mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitten als hellere weniger intensiv gefärbte Elemente von den anderen Zellen sich unterscheiden, sind endlich noch Zellen vorhanden, die größer sind als die zuletzt erwähnten, etwas intensiver gefärbt sind und sich von diesen, abgesehen von der Größe und dem reicheren Protoplasmagehalt auch noch durch den Kern unter*scheiden*, der hier meist exzentrisch gelagert erscheint; die juxtanucleare Zone ist vielfach deutlicher als bei den vorher beschriebenen Zellformen, *Mitosen* sind an ihnen vielfach zu sehen. Die *elastischen Fasern* zeigen sich bei Anwendung der Elastica-Färbung im Corium von normaler Beschaffenheit; im Bereich der Hohlräume erscheinen sie zwischen diesen in den feinen Septen als feine Fasern, die sich nicht nur in den Septen und den sporenartigen Bildungen der Septumreste erkennen lassen, sondern auch dort, wo die Höhlen an die Epidermis heranreichen, zwischen dieser und den Hohlräumen als feinste Fäserchen noch nachweisbar sind. Im Bereich



der follikelartigen Rundzellenanhäufungen sind sie als feine Fasern an der Peripherie dieser Bildungen deutlich wahrnehmbar, einzelne feinste Fäserchen strahlen gegen das Innere aus, in den zentralsten Anteilen fehlen sie dagegen vollkommen.

Die Epikrise der beiden vorliegenden Fälle ergibt also, daß es sich um ein zystisches kapilläres Lymphangiom der Haut, der Schultergegend und der Achselhöhle handelt, um jene Form, die von *Unna* als Lymphangioma superficiale simplex oder Lymphangioma circumscriptum bezeichnet und jenen Formen gegenübergestellt wird, die als Lymphangioma superficiale auf der Basis tiefliegender lymphangiektatischer Prozesse in Erscheinung treten. *Unna* schildert die erstgenannten als „einen bei Kindern oder jungen Leuten auf Gesicht, Hals oder Schultergürtel auftretenden, warzenartigen Fleck, welcher aus Gruppen kleiner, durchscheinender Bläschen oder bläschenartiger Papeln sich zusammensetzt. Auf der Spitze der Papeln, sowie zwischen ihnen zerstreut befinden sich Bündel von kapillären Gefäßen, welche der Geschwulst ein marmoriertes, scheckiges Aussehen verleihen. Beim Anstechen der Bläschen entleert sich eine klare, eiweißhaltige Flüssigkeit, wobei sich die Hohlräume bisweilen mit Blut füllen. Einige derselben sind schon vorher bluthaltig und gleichen kleineren Angiomen." Das jugendliche Alter der Kranken, die oben geschilderten klinischen Erscheinungen, insbesondere die warzenartige Beschaffenheit der befallenen Hautpartie, das Auftreten kleiner, durchscheinender heller Bläschen, die charakteristische Lokalisation stimmen vollständig mit dem von *Unna* entworfenen Bilde dieser Affektion überein. Histologisch zeigte sich, daß die pathologischen Veränderungen sich fast ausschließlich im Papillarkörper und in der subpapillären Schichte der Cutis abspielen, indem in diesen beiden Schichten zahlreiche, teils unilokuläre kleinere, teils multilokuläre größere, dicht nebeneinanderliegende Hohlräume vorhanden sind, welche — und dies gilt insbesondere von den letzteren — gegen die Hautoberfläche vordrängen, das Deckepithel erst sekundär in Mitleidenschaft ziehen, was auch von *Unna*, *Török*, *Freudweiler* sowie von *Schnabel* betont wird. Während die Epidermis *über* den großen Hohlräumen vielfach ausgedehnt und rarefiziert erscheint, oft so sehr, daß die Basalzellenschichte fehlt und die Epidermis nur durch 1—2 Lagen platt gedrückter Epidermiszellen repräsentiert wird, bietet sie *zwischen* den Hohlräumen ein anderes Bild. Hier erscheinen die Retezapfen bald in toto komprimiert und beiseite gedrängt, bald nur in ihrem mit der deckenden Epidermis zusammenhängenden Anteile, so daß es vielfach den Anschein gewinnt, als ob eine mit dünnem Stiel versehene Epidermismasse zwischen den Hohlräumen in die Tiefe hinabreichen würde. An diesen Stellen zeigen sich auch deutliche Zeichen von Hyperkeratose und Parakeratose; das Stratum filamentosum weist nur geringe Ver-



änderungen auf, zwischen den warzenförmigen Erhebungen, welche die eigentlichen Hohlräume enthalten, zeigt es eine leichte Akanthose, die Basalzellenschichte ist an diesen Stellen deutlich erkennbar. Das Stratum corneum ist hier ziemlich gut ausgebildet, stellenweise sogar kernhaltig, und weist dort, wo die Hohlräume weit hinauf bis an die Epidermis reichen nur wenige flache, parallel angeordnete, deutlich sich exfoliierende Zellagen auf. Die schwersten Veränderungen zeigen, wie schon erwähnt, das Stratum papillare und subpapillare. Den makroskopisch sichtbaren, bläschenförmigen Erhebungen entsprechend, sind daselbst teils einkammerige, teils mehrkammerige Hohlräume vorhanden. Dort wo nur unilokuläre noch relativ kleine Hohlräume vorhanden sind, zeigt das Papillengewebe deutlich eine ödematöse Beschaffenheit und erscheint von kleinzelligen und sehr spärlichen polynucleären Elementen durchsetzt. Wo die Papillen der Sitz eines ganzen Systems von endothelbekleideten Hohlräumen sind, ist vom Papillengewebe, ja sogar von den darüber liegenden unteren Schichten des Deckepithels nichts oder nur mehr wenig zu sehen ist. Die Hohlräume sind, soweit sie unilokulär auftreten, rund oder rundoval, mit ihrem Wachstum wird ihre Form eine mehr länglichovale. Zumeist haben die multilokulären großen Hohlräume, besonders die unteren, entsprechend der Gestalt und der Verlaufsrichtung der Papillen eine ausgesprochen birnförmige Konfiguration, deren schmales Ende gegen die Cutis gerichtet ist; häufig sieht man sie geradezu in ein subpapilläres Lymphgefäß übergehen. Mit dem Wachstum der Hohlräume wird auch das zwischen ihnen befindliche Papillengewebe mehr und mehr rarefiziert, so daß oft nur mehr schmale Septen die Endothelien der Hohlräume voneinander scheiden. Auch diese Septen können usuriert werden, woraus dann die von *Török* beschriebenen, spornartig in das Lumen vorspringenden Reste der Scheidewände resultieren, die aus ganz dünnen Zügen von Bindegewebe mit einem Endothelbelag bestehen und die sich immer wieder in den zystischen Lymphangiomen nachweisen lassen (*Schnabel*, *Freudweiler*, *Waelsch*). Die Wand der Hohlräume zeigt einen Endothelbelag, der namentlich bei den größeren von ihnen deutlich sich als ein einschichtiges Endothel erweist, dessen Kerne entweder mehr rundlich, bauchig, in das Lumen vorspringen, zumeist aber platt gedrückt, spindelförmig erscheinen und mehr oder minder weit auseinanderstehen. Sehr deutlich läßt sich insbesondere an größeren Hohlräumen, die hinauf in die Epidermis ragen, wahrnehmen, daß zwischen Epidermis bzw. deren Resten vielfach eine, wenn auch schmale Schichte Bindegewebes von Papillengewebe übriggeblieben ist, das die Hohlraumwand nach außen hin umgibt. Der Inhalt der Hohlräume besteht zumeist aus geronnener Lymphe, die als fein granulierte, zumeist netzförmig angeordnete Masse das Lumen mehr oder weniger vollständig ausfüllt und nur wenig zelluläre Ele-



mente enthält; es sind dies fast ausschließlich Lymphocyten, die entweder einzeln in den Maschen des eben geschilderten Netzwerkes sich vorfinden oder aber in dem der Cutis zugewandten Anteile der Hohlräume als kleine Häufchen nachweisbar sind. In manchen Hohlräumen zeigen sich auch große, rundliche Zellen mit mehreren ovalen, etwas weniger intensiv gefärbten Kernen, die den von *Schnabel* beschriebenen großen Endothelien gleichen; auch *Török* konnte derartige große Zellen mit einem körnigen Protoplasma und bis zu 12 wohlgeformten, bläschenförmigen Kernen beobachten, und *Freudweiler* wies ebenfalls Gruppen von 4—6 großen Endothelkernen in seinen Präparaten nach, die der Hohlraumwand anliegen. Diesen großen Endothelien mißt *Schnabel* eine besondere Bedeutung bei, da seiner Meinung nach diese degenerierten Formen — auch *Tagaki* hält diese riesenzellenartigen Formen für degenerierte Endothelien — durch den Lymphstrom von dem Orte ihrer Entstehung weggeschwemmt werden und durch ihre Ansammlung an den engen Stellen des Lymphgefäßsystems eine Lymphstauung in den peripheren Partien desselben ausgelöst werden kann. Manche Hohlräume erscheinen in den Schnitten vollkommen leer, vielleicht sind diese Bilder so zu erklären, daß bei der Präparation des Untersuchungsmaterials der Inhalt ausgefallen und weggespült worden ist. Auch Erythrocyten sind in einzelnen Hohlräumen hier und da wahrzunehmen; während aber zumeist nur wenige rote Blutkörperchen dem Inhalte beigemengt sind, finden sich in manchen Hohlräumen, und zwar zumeist am Boden derselben, große Haufen von roten Blutkörperchen, ja manche Hohlräume erscheinen vollständig von ihnen erfüllt. Diese Bilder, die auch von anderen Autoren — hier sei nur *Waelsch*, *Pollitzer* sowie *Schnabel* erwähnt — genau beschrieben wurden, gaben Anlaß zu verschiedenartigen Deutungen. Insbesondere die französische Schule, namentlich *Besnier*, *Smet* und *Bock* neigten der Ansicht zu, daß die Lymphangiome vom Blutgefäßsystem ihren Ausgang nehmen. *Besnier* vertrat geradezu die Ansicht, daß es sich bei den Hohlraumbildungen des Lymphangioms um veränderte Hämangiektasien handelt, ebenso *Smet* und *Bock*, nach deren Meinung Blutcysten vorliegen dürften, deren Inhalt sich in wasserklare Flüssigkeit transformiert hat; demgemäß bezeichnen sie die Erkrankung als „Angiome kystique de la peau“ und wollen hierdurch zum Ausdruck bringen, daß das Wesen der Lymphangiome in einer pathologischen Veränderung der Blutkapillaren besteht. Dieser Annahme treten *Brocq* und *Bernard*, *Waelsch*, *Schnabel* und insbesondere *Freudweiler* entgegen, welch letzterer nachwies, daß das Lymphangioma circumscriptum durch Teleangiektasien des Blutgefäßsystems kompliziert sein kann; „es ist in solchen Fällen natürlich ein Durchbruch der Scheidewand, welche Lymphcyste und erweiterte Blutcapillaren voneinander trennt, leicht möglich und damit auch die Um-



wandlung des Cysteninhaltes aus einem völlig klaren in einen blutigen." *Wegner* bezieht den Blutinhalt der Lymphangiome auf Blutungen in die erweiterten Lymphräume, *Nasse* dagegen sieht darin eine Kombination von Lymphangiom und Hämangiom. Dieser letzteren Ansicht stehen wohl die mikroskopischen Befunde gegenüber, welche zeigen, daß mit dem Wachstum der Lymphräume die Blutgefäße zur Seite gedrückt werden. *Unna* erklärt diese scheinbare Komplikation mit Angiomen als Einbruch einzelner gestauter Blutcapillaren in die Lymphräume. Während aber *Freudweiler* das Auftreten von Hämangiektasien damit begründet, daß Lymph- und Blutgefäßsystem die entwicklungsgeschichtlich und physiologisch einander nahestehen, gleichzeitig in teleangiektatische Wucherung geraten, sieht *Unna* in dem Vorhandensein gestauter Blutcapillaren eine Stütze seiner Annahme, daß „jedes Lymphangiom neben einer abnormen Proliferationstätigkeit der Endo- und Perithelien noch ein Hindernis auf der lymphatischen und auch auf der venösen Bahn voraussetzt. Viel leichter kommt es durch die vorhandene venöse Stauung zur Rhexis einzelner Blutcapillaren, wenn sie von ektatischen Hohlräumen umschlossen und der schützenden Hülle eines Bindegewebes beraubt sind. Schon das Nachlassen des Seitendruckes bei Entleerung eines Lymphbläschens durch Punktion kann ein Bersten dieser exponierten Blutcapillaren herbeiführen." Nach unseren Befunden spielen die Blutgefäße bei der Entwicklung des Lymphangioms keine aktive Rolle; wo sich dem Inhalte eines Hohlraumes Blut beigemischt fand, ließ sich seine Anwesenheit ohne weiteres durch Rhexis der Blutgefäße infolge Einwirkung geringfügiger Traumen auf die stark prominierenden Bläschen erklären. So ist es auch zu verstehen, daß einzelne, minder vorspringende und insbesondere durch ihre Lage und den tiefen Sitz geschützte Bläschen immer wasserhell oder bernsteingelb aussahen, während die stark prominierenden durch das in ihren Inhalt infolge geringer Traumen ausgetretene Blut eine bläuliche Farbe aufwiesen.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der *Rundzellen* im interstitiellen Gewebe. Kleinzellige Infiltrate in Form wohl umschriebener, kleiner oder größerer Herde konnte *Waelsch* in der Umgebung von Gefäßen beobachten; dort, wo scheinbar eine Verbindung mit den Blutgefäßen fehlte, konnte er dennoch bei genauerem Zusehen ein kleines Gefäßchen erkennen, an welches diese gebinden waren. Ebenso erwähnt *Pinczower* und auch *Schnabel* Gefäße, deren Umbegung besonders in der Nähe größerer Hohlräume mit reichlichen Rundzellen infiltriert war. In beiden oben geschilderten Fällen zeigen sich nun zweierlei Arten von Rundzellenanhäufungen; die einen waren von unregelmäßiger Form und Begrenzung und hielten sich, wie dies von *Waelsch* und von *Schnabel* betont wurde, immer streng an die Blutgefäße. Außerdem



zeigten sich aber auch mehr oder minder große, rundliche bis ovale, scharf abgesetzte Anhäufungen von Rundzellen, die stets unabhängig von den Gefäßen gelagert waren und auch bei genauester Verfolgung an Serienschnitten nie einen Zusammenhang mit dem Blutgefäßsystem erkennen ließen und welche ganz charakteristisch im Stratum papillare und subpapillare immer an der Basis größerer Lymphräume beobachtet werden konnten. Diese letzteren Rundzellenhaufen ergaben nicht nur bei Anwendung bestimmter Färbungen einen ganz bestimmten *Bau*, sondern auch, wie man an den Schnitten deutlich verfolgen konnte, *eine ganz bestimmte Beziehung zu den Lymphräumen*. Untersucht man derartige Stellen in Schnitten, welche mit Hämalaun vorgefärbt und dann nach der von *Bielschowsky* angegebenen Methode behandelt worden waren, so zeigt sich dabei ein überaus dichtes und dabei doch außerordentlich zartes Netzwerk; an vielen Stellen war deutlich wahrzunehmen, wie jede einzelne dieser Zellen in einer Lücke dieses Gerüstes gelagert erscheint; an anderen Stellen erscheinen diese Maschen bedeutend größer und weiter und umfassen mehrere Zellen, wobei die Kerne entweder unregelmäßig im Zentrum der Lücke gelagert oder aber an die Peripherie gerückt erscheinen. Ein Vergleich dieser Bilder mit Schnitten aus einer Lymphdrüse, die der gleichen Färbemethode unterzogen worden waren, ergab eine vollständige Übereinstimmung der Bilder, so daß die Annahme eines Reticulums vollauf gerechtfertigt erscheint (Abb. 3).



Abb. 3. Bielschowsky-Färbung. Reticulum des adenoiden Gewebes.

Was nun die *zelligen* Elemente anlangt, so besteht die überwiegende Mehrzahl von ihnen aus kleinen Rundzellen, die nur wenig Protoplasma und einen intensiv gefärbten Kern aufweisen, Eigenschaften also, welche diese Elemente als Lymphocyten erkennen lassen. Daneben finden sich ferner Zellen, die insbesondere bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin sich als rundliche, abgerundet polygonale, seltener unregel-



mäßig geformte Zellen mit exzentrisch gelegenem Kern repräsentieren; ihr Protoplasma färbt sich mit Pyronin leuchtend rot und läßt zuweilen eine ziemlich deutlich erkennbare, um den Kern befindliche hellere, juxtanucleäre Zone wahrnehmen. Das Chromatin des Zellkerns liegt vielfach in Klumpen der Kernmembran an, so daß der Kern oft eine typische Radspeichenform aufweist. Diese Zellen, deren Entstehung *Joannovics* auf die durch Bildung fermentähnlicher Stoffe bei erhöhtem Zellzerfall gesetzten Reize zurückführt, sind nach dem Gesagten un-

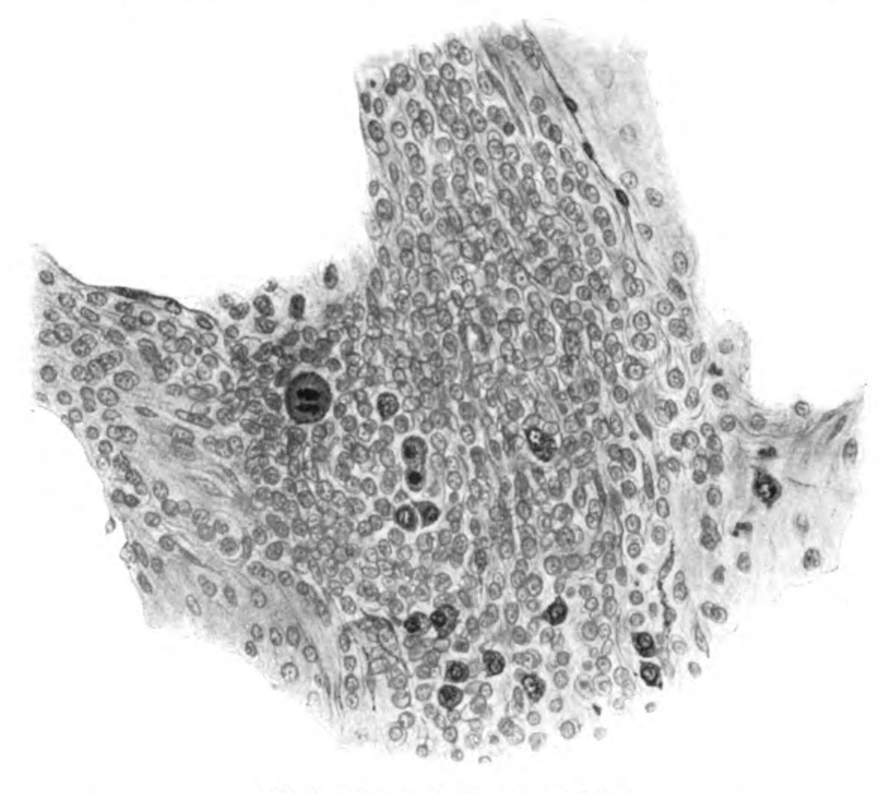


Abb. 4. Methylgrün-Pyronin-Färbung.
Lymphoblastische Plasmazellen, zwei davon in mitotischer Teilung; rechts und links oben von dem adenoiden Gewebe je ein Lymphraum mit deutlichem Endothel.

schwer als *Plasmazellen* zu erkennen. Ferner zeigen sich in den erwähnten Zellanhäufungen Elemente, deren Plasma schwach basophil ist und bei der Färbung mit Methylgrün-Pyronin einen eben noch erkennbaren sehr blassen, rosa Farbenton aufweist. Der Kern ist bei diesen Zellen stets zentral gelagert, ziemlich groß, seltener unregelmäßig rund oder oval, vielmehr zumeist länglich, unregelmäßig, durch Einkerbungen oft plump, nierenförmig gestaltet. Die juxtanucleäre Zone erscheint hie und da angedeutet, zumeist ist sie nicht erkennbar, auffallend dagegen ist die leuchtend rote Farbe der Kernkörperchen. Zwischen den bereits beschriebenen Zellen sind außerdem noch solche vorhanden, die größer

sind als die zuletzt erwähnten Zellenformen, intensiver gefärbt sind als diese und sich, abgesehen von ihrer Größe und dem reicheren Protoplasmagehalt auch noch durch die Lage des Kerns unterscheiden, der hier zumeist exzentrisch gelegen ist; die juxtanucleäre Zone ist deutlicher als bei den vorher beschriebenen Zellen. Mitosen sind vielfach vorhanden. Die ausgesprochene Basophilie des Protoplasmas, die zentrale Lage des Zellkerns, die kaum angedeutete oder fehlende juxtanucleäre Zone, die stärker hervortretenden Nucleolen sind Eigenschaften, welche den Keimzentrumszellen der Lymphdrüsen, den *Lymphoblasten* zukommen, so daß die ersterwähnten Zellen, die den von den verschiedenen Autoren, insbesondere *Schridde*, gegebenen Beschreibungen der Lymphoblasten vollkommen entsprechen, wohl mit Bestimmtheit als solche anzusehen sind. Was nun die letzteren Zellformen betrifft, so stimmen das sattere, dunkler gefärbte Protoplasma, die exzentrische Lagerung des Kernes und die deutliche juxtanucleäre Zone wohl mit den Plasmazellen überein, allein der Umstand, daß diese Zellformen doch etwas größer sind, daß ihr Kern hinsichtlich seiner Membran wie der Nucleoli mehr dem Lymphoblastenkern ähnelt, sowie daß endlich Mitosen in ihnen vielfach zu sehen sind (Abb. 4), ergibt dennoch Verschiedenheiten gegenüber den echten Plasmazellen, wie sie von *Marschalkó* klassisch beschrieben wurden. „Wir finden zwar auch im Granulationsgewebe Zellen, welche in ihrem morphologischen Verhalten alle Charakteristika der Plasmazellen aufweisen mit zwei oder mehreren deutlich färbbaren Kernen, die keinerlei Zeichen von Zerfall zeigen und die mithin als Ausdruck einer Proliferation von Plasmazellen angesehen werden könnten. Halten wir nun an der lymphocytären Abstammung der Plasmazellen fest, so erweckt die Annahme einer Teilung dieser Zellen Bedenken, da doch die reifen Lymphocyten einer Vermehrung nicht mehr fähig sind und es unverständlich wäre, daß ein Umwandlungsprodukt einer Zelle Eigenschaften gewinnt, die dieser Zelle selbst nicht mehr zukommen. Im Sinne der heute allgemein anerkannten Auffassung von der Entstehung der Plasmazellen könnten teilungsfähige Plasmazellen nur von teilungsfähigen Lymphocyten sich ableiten, das sind ihre Mutterzellen, die Lymphoblasten. Die zwei- und mehrkernigen Zellen entsprechen mithin in direkter oder indirekter Teilung begriffenen lymphoblastischen Plasmazellen.“ (*Klemperer.*) Es wären mithin die zuletzt erwähnten Zellformen, die mit den von *Schridde* und neuerdings von *Zurhelle* beschriebenen charakteristischen Merkmalen der *lymphoblastischen Plasmazellen* ausgestattet sind, als solche aufzufassen. Daß sie außerhalb des Keimzentrums nachweisbar sind, erklärt *Schridde* damit, daß Lymphocyten eben auch außerhalb eines solchen sich zur Teilung anschicken können.

Auffallend sind ferner die *Beziehungen dieser Rundzellenhaufen zu den Hohlräumen*; nicht nur, daß sie immer an der Basis größerer



Lymphräume zu beobachten waren, es zeigte sich auch vielfach, daß Rundzellenanhäufung und Hohlraum zueinander in ganz charakteristische Beziehung traten, meist derart, daß ein solcher Hohlraum — dies war namentlich bei den größeren, mehrkammerigen Formen deutlich wahrzunehmen — kuppenartig einem der geschilderten Rundzellenhaufen aufsitzt oder in manchen Schnitten scheinbar ihn gar vollständig umschließt, daß der Rundzellenhaufen an der betreffenden Stelle knospenartig in das Lumen hineinragt, entsprechend dem Verhalten der Elemente der Rindensubstanz einer Lymphdrüse zu ihren oberflächlichen Lymphbahnen (Abb. 5).

Zusammenfassend kann also über die Beschaffenheit der im Stratum papillare und subpapillare an der Basis größerer Hohlräume stets unabhängig von den Blutgefäßen auftretenden, scharf umschriebenen Zellanhäufungen gesagt werden, daß sie zum überwiegenden Teil aus Lymphocyten, dann aus zahlreichen Lymphoblasten und vereinzelten lymphoblastischen und auch lymphocytären Plasmazellen zusammengesetzt sind, also lediglich aus Zellen, die entweder selbst lymphocytäre Elemente sind oder unmittelbar aus diesen sich entwickeln (*Schridde*), *sowie ferner, daß zwischen den Zellen ein feines Retikulum ausgebreitet ist, das ja ganz charakteristisch für lymphatisches Gewebe ist, so daß wohl mit Fug und Recht die genannten Zellanhäufungen als lymphatisches Gewebe angesprochen werden können.*

Abb. 5. Haemalaun-Eosin-Präparat zeigt die Verhältnisse des adenoiden Gewebes bei starker Vergrößerung.

Hervorzuheben ist ferner das *gehäufte Auftreten von Bündeln glatter Muskelfasern.* Wenn auch solche, abgesehen von der Muskulatur des Haarbalgs, in der Haut des Penis, des Perineums, in der Tunica dartos des Scrotums, im Warzenhof der Mamilla, ferner in Haut der Streckseite der Oberschenkel und an den Knäueldrüsen auftreten, so ist dennoch das besondere reichliche Vorkommen von Bündeln glatter Muskel-

fasern auffallend, um so mehr als dieses gehäufte Auftreten nur im Stratum subpapillare und reticulare corii, und zwar stets unterhalb der Hohlräume in Erscheinung tritt (Abb. 6), während in den angrenzenden Hautpartien, wo keine Hohlräume sichtbar sind, die glatte Muskulatur des pilomuskulären Bündels nur in normaler Menge und Anordnung erkennbar ist.

Das *Blutgefäßsystem* zeigt namentlich im Bereich der cystischen Veränderungen vielfach erweiterte, meist gut gefüllte Gefäße, die stellenweise in der weiteren Umgebung der Hohlräume geringgradige perivaskuläre Zellinfiltrate aufweisen, Befunde, die mit jenen von *Freudweiler*, *Schnabel* sowie *Waelsch* übereinstimmen. Das *Bindegewebe* erweist sich im allgemeinen als normal. Die *elastischen Fasern* erscheinen im Corium von normaler Beschaffenheit, im Bereich der erweiterten Lymphräume sind sie im Zwischengewebe zwischen den Hohlräumen, sowie insbesondere in den Septen und den spornartigen Resten derselben als feine Fäserchen zu erkennen. Auch in der Peripherie der Herde lymphatischen Gewebes sind sie als feine Fasern sichtbar, von welchen ganz feinste, fäserchenartige Ausläufer gegen das Innere hin ausstrahlen, in den zentralen Anteilen dieser Herde fehlen sie dagegen vollkommen.



Abb. 6. **Haemalaun-Eosin-Färbung. Follikelartig angeordnetes adenoides Gewebe in die Lymphräume wie in einen Sinus vorspringend; darunter reichliche Bündel glatter Muskulatur.**

Was nun die *Entstehung der Lymphangiome* betrifft, so sind darüber die verschiedensten Ansichten geltend gemacht worden.

Rokitansky, der wohl als erster eine Erklärung der Lymphangiome versucht hatte und ihre Genese gemeinsam mit jener der Hämangiome erörtert, behauptete, daß die Bildung von Hohlräumen selbständig und unabhängig von den Lymphgefäßen vor sich gehe und daß erst später sekundär die neugebildeten Hohlräume mit den Lymphgefäßen in Verbindung treten. *Rindfleisch* wiederum erklärt die Entstehung der Lymphgeschwülste derart, daß in der Umgebung der Gefäße ein Keimgewebe, ein junges Bindegewebe auftritt, das sich später in ein festes



Gewebe umwandelt, narbig schrumpft und so rein mechanisch durch Retraktion senkrecht auf die Achse der Parenchymbalken eine Erweiterung der Lymphgefäße bedingt, ein Standpunkt, den auch *Czerny.* sowie bis zu einem gewissen Grade *Klebs* und auch *Ostertag* teilen, welche in den Lymphangiomen Bindegewebsgeschwülste sehen, bei welchen die Ausdehnung der Lymphgefäße nur etwas Sekundäres sei. Diese Ansichten wurden indes bald wieder aufgegeben, da es einerseits nur schwer verständlich ist, wo der fixe Punkt für die Retraktion angenommen werden könnte, andererseits diese Theorie nur schwer objektiv nachweisbar war; endlich wäre bei dieser Annahme der Entstehung der Lymphangiome eine Trennung zwischen diesen und den Lymphangiektasien undurchführbar. Wenn auch *Birch-Hirschfeld*, der auf diese Unterscheidung besonderes Gewicht legt, zugeben mußte, daß diese Trennung mitunter recht schwierig durchzuführen ist, so hält er dennoch die Bezeichnung Lymphangiom nur dort für gerechtfertigt, wo die Geschwulst von erweiterten Lymphgefäßen gebildet wird, die normalerweise an Ort und Stelle nicht präformiert sind. Es mußte also für die Lymphangiombildung eine Neubildung von Lymphgefäßen angenommen werden, und so hat denn auch in älterer Zeit die Entstehung der Lymphangiome durch *heteroplastische Neoplasie* nicht wenige Anhänger gezählt. *Virchow*, *Billroth*, *Winiwarter* und auch *Weichselbaum* bekannten sich zu dieser Annahme, nach welcher neue Lymphgefäße aus jungen Bindegewebszellen entstehen sollen. Auch dieser Standpunkt konnte sich nicht dauernd behaupten und wurde durch die Lehre von der *homöoplastischen Neoplasie* immer mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt. Während *Wegner* für die Entstehung der Lymphangiome dreierlei Möglichkeiten annimmt, nämlich die der Ektasie mit Hyperplasie — welche Anschauung übrigens auch *Middeldorpf* vertritt —, der heteroplastischen und der homöoplastischen Neoplasie, waren insbesondere *Langhans* und andererseits *Esmarch* und *Kulenkanpf* der Anschauung, daß die Ursache der Gewebsveränderungen in den Wachstumsverhältnissen der Gewebe an Ort und Stelle gegeben wäre, also namentlich in den Wandungen des Lymphgefäßsystems zu suchen seien. So nimmt *Orth* neben einer beträchtlichen Erweiterung normaler präformierter Lymphgefäße auch noch eine abnorme Neubildung von Lymphbahnen an, und die anderen Vertreter dieser Ansicht, zu welcher sich die Mehrzahl der Autoren bekennt, sieht das Wesentliche des pathologischen Geschehens in einer aktiven Proliferation der Lymphgefäßendothelien. Als grundlegend in dieser Hinsicht verdient hier insbesondere die Arbeit von *Nasse* hervorgehoben zu werden, der neben Hyperplasie des Bindegewebes vielfach eine Neubildung von Lymphbahnen nachweisen konnte; aber auch in einer anderen Hinsicht ist diese Arbeit von besonderem Interesse, insofern nämlich, als *Nasse* bereits die Lymphangiome als durch *Entwicklungsstörungen* bedingt ansieht. Auch *Samter* folgert aus seinem Falle von kongenitalen Lymphangiomen der Mundhöhle, daß es sich um embryonal angelegte Geschwulstformen handelt, deren Anfang in der Entwicklung von lymphatischem Gewebe besteht. Gekrönt wird diese Ansicht von der Histogenese der Lymphangiome durch die Arbeiten *Ribberts*, der „das Lymphangiom aus einem selbständig gewordenen, aus Bindegewebe und Lymphgefäßen aufgebauten Gewebskeim entstehen läßt, an dessen Vergrößerung alle Bestandteile gleichmäßig beteiligt sind", wobei dem Moment der Stauung jegliche Bedeutung abgesprochen wird. Der *Lymphstauung* wurde namentlich in den älteren Arbeiten eine bedeutende Rolle als ätiologischen Faktor bei der Geschwulstbildung zugeschrieben. So von *Middelsdorpf*, der, wie *Waelsch* die Stauung mit einer Knickung der abführenden Lymphgefäße begründete, von *Wegner*, der wohl auf das Moment der Stauung ein besonderes Gewicht legt, aber dennoch Ektasie und Hyperplasie stets Hand in Hand gehen läßt. *Unna* nimmt für die Entstehung der Lymphangiome einerseits eine abnorme Proli-



ferationstätigkeit der Endo- und Perithelien, andererseits ein zweifaches Zirkulationshindernis, und zwar ein solches aus der venösen und aus der lymphatischen Bahn an. Während *Török* die Stauung als ätiologisches Moment vollkommen ablehnt und sich ausschließlich zur Theorie der homöoplastischen Neoplasie bekennt, sind neuere Beobachter, wie *Sick*, *Borst*, *Borchers*, *Waelsch*, *Schnabel* geneigt, der Stauung eine gewisse, wenn auch sekundäre Rolle zuzuerkennen.

Welche der oben geschilderten histologischen Befunde lassen nun einen Schluß auf die Histogenese der Lymphangiome zu, bzw. für welche der vielen Theorien erscheinen die erhobenen Befunde zu sprechen? Da scheint nun von besonderer Wichtigkeit der Befund von *lymphatischem Gewebe* zu sein. Schon in älteren Arbeiten werden Rundzellenanhäufungen beschrieben, so von *Weichselbaum*, der Rundzellen eingebettet in eine retikuläre Grundsubstanz, sogar das Auftreten von follikelähnlichen Bildungen und von Lymphcapillaren hervorhebt und annimmt, daß letztere aus den Rundzellenanhäufungen entstehen. Ebenso beschreibt *A. Schmidt* in der Umgebung der bläschenartigen Hohlräume Ansammlungen von Lymphocyten, aus welchen seiner Ansicht nach junge Bindegewebszellen entstehen. Zu ganz anderen Schlußfolgerungen als diese beiden Vertreter der heteroplastischen Genese der Lymphangiome kommt dann *Sick*; er sieht wegen der mangelnden Beziehungen zu den Blutgefäßen, des Auftretens von epitheloiden Zellen im Zentrum — nach den obigen histologischen Befunden dürfte es sich wahrscheinlich um Lymphoblasten gehandelt haben —, der Andeutung eines Reticulums in diesen Rundzellenanhäufungen „eine Neubildung von lymphadenoidem Gewebe, der Gesamtneubildung als Teilerscheinung eingeordnet". Auch *Borst* hat auf die Bedeutung der Herde von lymphatischem Gewebe aufmerksam gemacht; er sah überall dort, wo sich Lymphgefäßprozesse nachweisen ließen, auch begleitende Anhäufungen von Lymphocyten. Diese Rundzellenhaufen sind vielfach als Follikel beschrieben worden, man kann indes mit *Müller* wohl nur dort von Follikeln sprechen, wo ein ganz charakteristischer Bau vorliegt, wo die Herde von Zellhäufungen eine runde oder rundlich-ovale Form aufweisen, gegen die Umgebung sich scharf absetzen, lediglich aus lymphocytären Elementen zusammengesetzt sind und ein deutliches Reticulum erkennen lassen. Diesen Forderungen entsprechen die in den oben geschilderten Fällen von Hautlymphangiomen beschriebenen Herde von lymphatischem Gewebe durchaus, so daß sie demnach als follikelähnliche Bildungen bezeichnet werden können. Im Zentrum mancher Follikel, namentlich der größeren, wurde vielfach eine hellere Zone, ein Keimzentrum beschrieben, so von *Sick*, *P. Albrecht*, *Borchers*, *Müller*. Die Follikel weisen fernerhin Beziehungen zu den Lymphräumen auf, indem diese sich ähnlich wie die Sinus um eine Lymphdrüse herumlegen, woraus zuerst *Samter*, dann auch *Müller* hingewiesen haben. Auch diese Tatsache läßt sich, wie Abb. 5 zeigt, in den vorliegenden Fällen nach-



weisen, ja noch mehr, das Bild stimmt auch vollständig mit einem solchen von einem Lymphangiom der Halsgegend, wie ein in Abb. 7 abgebildeter Schnitt zeigt, überein. Vergleicht man nun, wie dies *Ritschel* und *Sick* auch getan haben, diese Befunde mit den Untersuchungen von *Saxer*, so zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung. *Saxer* konnte in seiner Publikation über die Entwicklung und den Bau normaler Lymphdrüsen zeigen, daß im Gewebe der Embryonen mit Endothel ausgekleidete Spalten auftreten, die er als primitive Lymphgefäße ansieht. Später stellt sich die Lymphdrüsenanlage dar „als ein halbkugelig gegen die Lymphbahn sich vorwölbender Haufen von Lymphocyten, zu dem von einem benachbarten größeren Blutgefäße feine und lange Capillaren hinzutreten“. Diese Feststellungen *Saxers* einerseits, die Befunde im Lymphangiomgewebe andererseits mit dem Auftreten von follikelartigen Bildungen von lymphatischem Gewebe und den ganz charakteristischen Beziehungen zwischen diesen Herden und den Lymphräumen lassen es gerechtfertigt erscheinen, in Übereinstimmung mit *Sick* und mit *Müller* hierein eine Äußerung embryonaler Qualitäten des Lymphangiomgewebes zu erblicken. *Es wären also die hier mitgeteilten Befunde von follikelartigen Bildungen lymphatischen Gewebes mit ihren auffallenden, ganz charakteristischen Beziehungen zu den erweiterten Lymphräumen, wie sie in den beschriebenen zwei Fällen von cystischen Hautlymphangiomen beobachtet wurden, eine, möglicherweise die gewichtigste Stütze für die Ansicht jener Autoren, welche die Lymphangiome auf eine kongenitale Anlage zurückführen.*

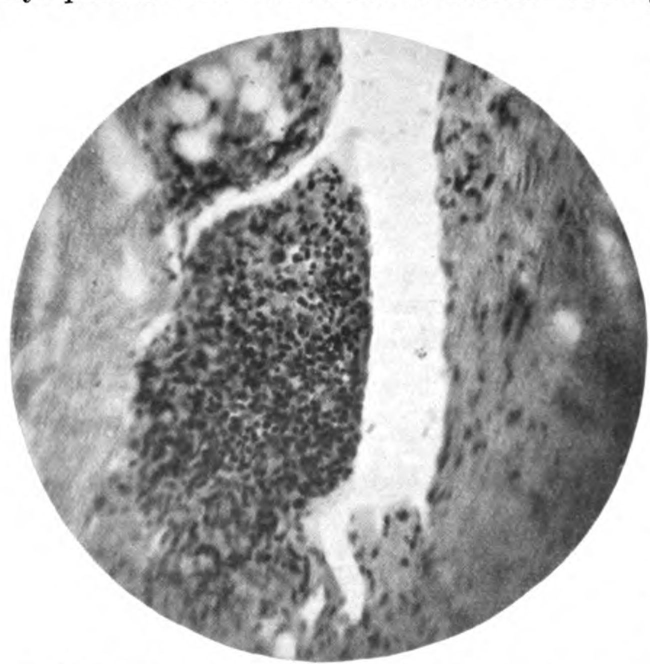


Abb. 7. Haemalaun-Eosin-Präparat von einem lymphangiomatösen Tumor des Halses zeigt die gleichen Verhältnisse wie Abb. 4.

Vielleicht könnte noch ein weiterer Umstand für diese Annahme geltend gemacht werden und das wäre das *auffallend reichliche Vorkommen von Bündeln glatter Muskelfasern im Bereich der erweiterten Hohlräume*, und zwar *unterhalb* derselben, während sie in den an das Lymphangiom-

gewebe angrenzenden Hautpartien nur in normaler Menge und Anordnung vorhanden sind. Glatte Muskelfasern im Lymphangiomgewebe wurden schon mehrfach beschrieben. So erwähnt *Freudweiler* diesen Befund, ohne ihm allerdings eine besondere Bedeutung beizumessen; anders dagegen *Sick*, *Müller*, *Borchers* und insbesondere *Ribbert*, welche nicht wie *M. B. Schmidt* in dem Auftreten von reichlichen glatten Muskelfasern eine durch Stauung zu erklärende Arbeitshypertrophie sehen, sondern vielmehr geneigt sind, das auffallend gehäufte Vorhandensein von glatten Muskelfasern als Teilerscheinung einer allgemeinen Wucherung des Lymphgefäßbindegewebskeimes anzusehen. „Dieser Keim wächst in sich geschlossen weiter und es entwickeln sich auch die ihm zukommenden Bestandteile weiter, wie Lymphknoten, glatte Muskulatur.“ (*Ribbert.*)

Was nun das Moment der *Stauung* betrifft, dem viele, insbesondere ältere Autoren eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der Lymphangiome zubilligen wollen, so finden sich, wie oben auseinandergesetzt wurde, immerhin einige Befunde, welche für eine solche zu sprechen schienen. Es zeigen sich vielfach gut, ja mehr als reichlich gefüllte Blutgefäße im Bereich des Stratum reticulare corii der befallenen Hautpartien, ein Befund, der vielleicht mit der Ansicht *Unnas* in Einklang zu bringen wäre, der nicht nur eine Stauung im Bereich der Lymphgefäße, sondern auch der Venen annimmt. Ferner waren an mehreren Stellen in den Hohlräumen degenerierte Endothelien zu sehen, von welchen *Schnabel* annimmt, daß sie durch den Lymphstrom vom Orte ihrer Entstehung hinweggeschwemmt werden und durch ihre Ansammlung an engen Stellen des Lymphgefäßsystems eine Lymphstauung in den peripheren Anteilen zustande bringen können. Die Befunde von Stauung auf der einen Seite, von neoplastischen Prozessen — Wucherung des Lymphgefäßbindegewebskeimes mit allen ihm zukommenden Gewebselementen — auf der anderen Seite sind nun ganz wohl miteinander in Einklang zu bringen, so zwar, daß die, wenn auch geringe Stauung einen Reiz zur Gewebsneubildung, insbesondere zur Endothelproliferation bildet, wie auch *Unna* die Neubildung jeglicher Art von Gewebe unter dem Einfluß der Blut- und Lymphstauung hervorhebt. Es wäre also in Übereinstimmung mit den Ansichten von *Sick*, *Borst*, *Borchers*, *Waelsch* der Lymphstauung eine gewisse, wenn auch sekundäre Bedeutung nicht abzusprechen.

Auffallende histologische Befunde, die sich in *gleicher* Weise bei den *verschiedenen Typenes d Lymphangioms* erheben ließen, weisen darauf hin, daß *mit größter Wahrscheinlichkeit die Entwicklung des Lymphangiomgewebes auf eine embryonale Anlage zurückzuführen* ist. Diese Annahme erfährt nun eine gewichtige Stütze durch zwei weitere Momente, durch den *Zeitpunkt des Auftretens* und durch die *Lokalisation* der Lymphangiome.

Was zunächst die *Lokalisation* anlangt, so wurde bereits eingangs hervorgehoben, daß Lymphangiome an fast allen Körperstellen auftreten können, daß aber dennoch gewisse Prädilektionsstellen immer wieder befallen erscheinen, daß den größten Teil der in der Literatur niedergelegten Fälle jene bilden, welche am Hals, im Bereich des Schultergürtels und der Achselhöhle, am Thorax, in der Gegend der Oberschenkelbeuge und der Hüfte, sowie am äußeren Genitale in Erscheinung treten. Diese Vorliebe der Lymphangiome, an ganz bestimmten Körperstellen aufzutreten, spricht, wie später noch eingehender ausgeführt, hier aber bereits betont werden soll, außerordentlich für eine kongenitale Anlage derselben.

Was weiters den *Zeitpunkt* betrifft, in welchem die Lymphangiome in Erscheinung zu treten pflegen, so zeigt die Sichtung des Materials, daß die Lymphangiome zumeist schon in *frühester Kindheit* beobachtet werden, wenn sie nicht bereits bei der *Geburt* vorhanden sind. Der Fall *Freudweilers* zeigte die ersten Erscheinungen im dritten Lebensjahre, der Patient *Sicks* wies von Kindheit an eine Auftreibung des Abdomens auf, in dem Falle, der *P. Albrechts* ausgezeichneter Arbeit über Lymphangiektasie zugrunde liegt, bemerkte die Mutter des Patienten schon in dessen frühester Kindheit, daß die Haut unterhalb der rechten Leistenbeuge gerunzelt sei. *Müller* beschreibt einen Fall von Lymphangiom im Fettgewebe des Oberschenkels bei einem dreijährigen Kranken, ein Lymphangioma cysticum axillae bei einem dreijährigen Knaben, ein Lymphangioma cysticum colli bei einem fünfjährigen Patienten. *Maas*, den *Wegner* in seiner Arbeit erwähnt, verzeichnet vier Fälle von Makroglossie, die sämtlich kongenital aufgetreten waren und als Lymphangiome sich erwiesen. *Wegner* selbst berichtet über einen Fall von Makroglossie bei einem einjährigen Mädchen, die kurz nach der Geburt bemerkt worden war, ferner über einen Fall von Lymphangioma cavernosum der rechten Brustwarze, das bei einem $^3/_4$jährigen Knaben zur Beobachtung gelangte und ebenfalls gleich nach der Geburt bemerkt worden war, sowie endlich über einen Fall von Lymphangiom der rechten Regio infraspinata bei einem $1^1/_4$jährigen Patienten. *Borchers* erwähnt die Fälle von *Spencer-Wells* und *Schwarzenberger*, welche über abdominale Lymphangiome bei einem 4jährigen bzw. $4^3/_4$jährigen Mädchen berichten, in beiden Fällen bestanden die Erscheinungen schon längere Zeit vorher, in dem einen Falle bereits über 2 Jahre. *Borchers* selbst beschreibt ein solches abdominales Lymphangiome bei einem 4jährigen Knaben und äußert sich hierbei folgendermaßen: „Für die kongenitale Anlage des Geschwulstkeimes spricht das jugendliche Alter des Patienten, wie denn überhaupt das Alter von etwa 4 Jahren in der Kasuistik der abdominalen Lymphcysten eine gewisse Rolle spielt. Man wird annehmen können, daß zwar das Wachstum der Tu-



moren mit der Geburt oder schon früher eingesetzt hat, daß aber die Geschwülste einige Zeit brauchten, um durch ihre Größe aufzufallen oder noch etwas länger, um unerträgliche Erscheinungen zu machen," man könnte noch hinzufügen, daß die im Bereich der erweiterten Lymphräume so oft zu beobachtenden, manchmal erysipelähnlichen Entzündungen (*P. Albrecht*, *Edel*, *Grouwen*, *Pollitzer*, *Suckstorff* und *Török*) die Aufmerksamkeit auf ein sonst vielleicht unbeachtet gebliebenes Lymphangiom lenken können. Andere derartige Fälle von Lymphangiomen, die bei und unmittelbar nach der Geburt beobachtet wurden, erwähnen *Aboularage*, *Brytschew*, *Corbett*, *Maceven*, *Mac Cormac*, *Mac Leod*, *Mackenberg*, *Nasse*, der über einen Fall von kongenitaler Makroglossie, von kongenitalem cystischem Lymphangioma colli und kongenitalem cavernösem Lymphangiom der Axilla berichtet, ferner *Pollitzer*, *Pautrier* und *Eliascheff* sowie *Röllo*. Von besonderer Beweiskraft jedoch für die kongenitale Pathogenese der Lymphangiome — auch die oben beschriebenen beiden Fälle traten schon bei Geburt in Erscheinung — wäre jedoch der Fall *Schnabels*, nicht nur, weil ein cystisches Lymphangiom der rechten vorderen Thoraxhälfte seit frühester Kindheit bestand, sondern insbesondere deshalb, weil *auch die Mutter des Patienten eine ganz ähnliche Hautveränderung besessen haben soll.*

Zusammenfassend ergibt sich also aus den bisherigen Ausführungen vor allem eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Formen der Lymphangiome, zwischen den solitären massigen Geschwülsten, wie sie am Hals, im Mesenterium, im Netz auftreten, und zwischen den oberflächlichen, warzenartigen, circumscripten Formen, die im Gesicht, am Hals, Thorax und Schultergürtel, in der Leisten- und Hüftengegend, sowie am äußeren Genitale in der Haut vorzukommen pflegen, indem die gleichen histologischen Befunde sich hier wie dort erheben lassen, erweiterte Lymphräume, Endothelwucherung, insbesondere auch lymphatisches Gewebe und glatte Muskulatur in größerer Menge da wie dort nachzuweisen sind. Dieser Umstand, aber auch das zumeist nachweisbar kongenitale Auftreten, sowie die *typische Lokalisation an gewissen Prädilektionsstellen sprechen dafür, daß dem größten Teil der Lymphangiome eine einheitliche Genese zuerkannt werden muß; ist also den tumorartigen massigen Lymphgefäßgeschwülsten eine kongenitale Anlage zugrunde zu legen, wie es schon Ribbert tat, der sie auf die Isolierung eines Keimes von Bindegewebssubstanz mit dem gerade in Entwicklung begriffenen lymphadenoiden Gewebe zurückführt, so erscheint es naheliegend, auch bei den flachen, warzenartigen, circumscripten, cystischen Hautlymphangiomen mit Rücksicht auf die histologischen Befunde von typischem lymphatischen Gewebe in follikelartiger Anordnung, sowie von reichlichen, gegenüber der Norm vermehrten, glatten Muskelbündeln, mit Rücksicht auf das kongenitale Auftreten, auf die hier noch deutlicher in Erscheinung tretende Lokalisation an*



gewissen Prädilektionsstellen, mit Rücksicht endlich darauf, daß zwei einander folgende Generationen anscheinend gleiche Krankheitserscheinungen zeigten (Schnabel), eine Entwicklung aus embryonalen Anlagen anzunehmen.

Mit dieser Annahme vollzieht sich eine wesentliche Annäherung an den Standpunkt *Jadassohns*, der vor mehr als zwei Dezennien bereits nachzuweisen versucht hatte, daß sich alle benignen Tumoren der Haut letzten Endes auf eine der beiden Ursachen zurückführen lassen, die bei der Pathogenese derselben hauptsächlich in Frage kommen, auf die Infektion und die kongenitale Anlage. Mit dieser Annahme läßt sich aber auch das circumscripte Hautlymphangiom unter jene Krankheiten einreihen, die *Meirowsky* als Genodermatosen, *Bettmann* als Genodermien bezeichnet. In seiner Arbeit über die kongenitalen Mißbildungen der Haut kommt *Meirowsky* zu dem Schlusse, daß im Keimplasma die Grundbedingungen für die zukünftige Gestaltung des Hautorgans liegen muß, daß jede noch so kleine Körperstelle in bezug auf ihre Zusammensetzung aus einzelnen Bestandteilen der Haut bereits keimplasmatisch angelegt ist. „Wenn in der Funktion und in der Anordnung der zahllosen Erbanlagen für alle Bausteine der Haut eine Veränderung vorliegt, wenn Erbeinheiten aus dem Keimplasma nicht zur Entwicklung, Ahnendeterminanten wieder zur Geltung kommen oder die Erbanlagen so angeordnet sind, daß sie beim Aufbau des neuen Individuums eine starke exzessive Bildung *einzelner* Bausteine der Haut zur Folge haben, so entsteht nicht mehr das Bild der normalen Haut, sondern das der fehlerhaft zusammengesetzten Haut" (*Meirowsky*); es kann so, je nachdem es sich um Schweißdrüsen oder Pigment, Talgdrüsen oder Blutgefäße, elastische Fasern, Muskel- oder Nervengewebe handelt, ein Naevus pigmentosus, syringomatosus, sebaceus, flammeus, ein Pseudoxanthoma elasticum, ein Naevus myomatosus, ein Neurinom (*Verocay, E. Hoffmann, Kyrle*) entstehen. Es kann ferner in dem genannten Sinn als Ausdruck der abnormen Zusammensetzung der Erbanlagen des Keimplasmas eine lokale Veränderung *mehrerer* Bausteine der Haut eintreten und zur Bildung eines *zusammengesetzten* Naevus führen. Bei dem Lymphangiom, in welchem *Ribbert* die Wucherung eines isolierten Bindegewebslymphgefäßkeimes mit allen ihm zukommenden Gewebselementen sieht, wäre dementsprechend eine Veränderung jener Gene anzunehmen, die lymphatisches Gewebe, Bindegewebe und Muskulatur beeinflussen, derart, daß lokal eine starke exzessive Bildung oder eine Vermehrung dieser Bausteine der Haut eintritt. Für eine solche *keimplasmatische* Erklärung der Hautlymphangiome spricht einerseits der Umstand, daß sie die Gestalt der Naevi aufweisen, die eben nach *Meirowskys* Ansicht nur derartig erklärt werden können, in manchen Fällen (*Waelsch, Blaschko*) eine ausgesprochen streifenförmige Konfiguration wie ein Naevus linearis zeigen, sowie andererseits die Tatsache, daß auch Kombination mit



einem Naevus beschrieben wurde, so von *Löwenheim* mit einem Naevus pilosus; beweisend scheint der Fall *Schnabels* zu sein, bei dem ein Lymphangiom anscheinend als echte Vererbung in zwei Generationen auftrat. Es kann endlich auch die Lokalisation der Lymphangiome mit der Annahme einer keimplasmatischen Veränderung eine einheitliche Deutung erfahren. Zur Erklärung der Naevi, die nach *Meirowsky* alle hereditär veranlagten, zu verschiedenen Zeiten des Lebens sichtbar werdenden, durch Farbe und Form der Oberfläche auffallenden, diffusen oder umschriebenen Anomalien der Haut umfassen, wurden verschiedene Theorien aufgestellt. So glaubte *Virchow* die embryonalen Spalten, die oft den Ausgangspunkt für Störungen in der normalen Entwicklung des Skeletts bilden, zur Erklärung der Ätiologie der Naevi heranziehen zu können. Diese *fissurale* Theorie, die für Lymphangiome des Halses, für den Fall von *Hutchinson*, der ein in der Mitte des Unterkiefers, also an der Verschmelzungsstelle der häutigen Unterkieferfortsätze gelagertes Lymphangiom beschreibt, allenfalls noch angewendet werden könnte, versagt vollkommen, wenn sie zur Erklärung der an anderen Körperstellen auftretenden Lymphangiome verwendet werden sollte. *Schor* nahm für seine Fälle von Lymphangioma circumscriptum cutis Störungen des Nervensystems als Ätiologie an; eine neurogene Theorie der Naevi wird unter anderem von *Jadassohn*, *Meirowsky* abgelehnt, auch das *Blut- und Lymphgefäßsystem* sind für die Naevusbildung kaum verantwortlich zu machen. Andere Theorien, welche Beziehungen der Naevi zu den *Langer*schen *Spaltrichtungen* der Haut (*Simon*), zu den *Voigt*schen Linien (*Philippson*) nachweisen oder die Naevi auf eine *Metamerie* der Haut zurückführen wollen, sind verlassen worden. Ob die Ansicht *Walters*, der für die Genese der Lymphangiome eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Lymphgefäßwandungen in dem entsprechenden Dermatom mit konsekutiven Erweiterungen derselben annimmt, auch zu Recht besteht, ist fraglich, da auch die eifrigsten Vertreter des Metameriegedankens zugeben müssen, an der Haut keinerlei Zeichen für das Vorhandensein einer primären Metamerie nachweisen zu können. *Meirowsky* lehnt die Bezeichnung Dermatom überhaupt ab. Von *Jadassohn* sowie *Okamura* wurde auf die Beziehung zwischen *Haarströmen* und Naevusverlauf hingewiesen und dabei hervorgehoben, daß dort, wo Haarströme verschiedener Richtung zusammentreffen, leicht Entwicklungskomplikationen sich abspielen können, welche nach *Cohnheim* das Auftreten von Geschwülsten bzw. Geschwulstkeimen begünstigen; doch gab *Jadassohn* selbst zu, daß in vielen Fällen der Verlauf der Haarströme und der Naevi keineswegs übereinstimmt. Wohl aber kann vom Standpunkt der keimplasmatischen Lehre die Frage, warum die Hautlymphangiome immer wieder an gewissen Prädilektionsstellen, wie am Hals, im Bereich des Schultergürtels und der Achselhöhle, des Thorax,



der Schenkelbeuge und Hüftgegend, sowie am äußeren Genitale aufzutreten pflegen, einer einheitlichen Deutung zugeführt werden. *Meirowsky* und *Lewen* wiesen nach, daß zwischen der Systematisation der Naevi einerseits und der Form der Tierzeichnung andererseits ein inniger Zusammenhang besteht. „Innerhalb dieses Liniensystems der Haut, das keimplasmatisch begründet ist, tritt ein für die betreffende Stelle abnormer Gewebsüberschuß, Gewebsmangel, ein abnormer Funktionszustand der Haut auf", eine Erklärung, die, für die systematisierten Naevi gegeben, auf die Hautlymphangiome vollkommen anwendbar ist. Dem Einwand, daß eine derartige Erklärung wohl für die circumscripten, oberflächlichen, warzenartigen Hautlymphangiome zutreffen kann, aber nicht auf die massigen tumorartigen Bildungen, wie sie an verschiedenen Körperstellen aufzutreten pflegen, anwendbar erscheint, so daß gerade in dieser Hinsicht Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Lymphangiomformen bestünden, diesem Einwand kann entgegengehalten werden, daß auch bei der *Recklinghausen*schen Erkrankung, die nach *Verocay* doch auch zu den kongenitalen Systemerkrankungen zu zählen ist, neben den Veränderungen in der Haut entsprechende Tumorbildungen in anderen Organen vorkommen können, und zwar treten bei dieser Erkrankung Geschwülste des Nervengewebes (Neurome und unausgereifte Neurome oder Neurinome nach *Verocay, Kyrle*) auf, die mitunter zu Störungen der Hypophysenfunktion führen können (*Ehrmann, Arning, Lier, Pulay*), wie auch ferner Wucherungen der mesodermalen Elemente mit gelegentlichem Übergang in Sarkombildung (*Recklinghausen, Jacobson, Ehrmann*).

Literatur.

Abbe, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **125**, 429. — *Aboularage*, Zentralbl. f. Chirurg. 1920, S. 462. — *Abramowitz*, ref. Dermatol. Zentralbl. **1**, 291. — *Albrecht, P.*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **86**, 299. — *Andry* und *Dalons*, ref. Dermatol. Zeitschr. **10**, 611. — *Arning*, zit. nach *Ehrmann*. — *Arzt*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **110**, 540; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **115**, 744; **119**, 523. — *Bayet* und *Smet*, zit. nach *Török*. — *Bechet*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 793. — *Besnier* und *Doyon*, Pathologie et traitement des maladies de la peau par Kaposi. 1891. — *Bettmann*, Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **4**, 481. — *Billroth*, Mitt. a. d. chirurg. Klinik in Wien. 1871—1876. S. 463 u. 582. — *Birch-Hirschfeld*, Lehrb. d. path. Anat. 3. Aufl. — *Blaschko*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **76**, 296. — *Bonamy* und *Dartigues*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 257. — *Borchers*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **118**, 710. — *Borst*, Geschwülste. Bd. **1**. S. 192. 1902. — *Brandweiner*, ref. Dermatol. Zeitschr. **21**, 943. — *Brocq* und *Bernard*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1918, Nr. 4, S. 305, ref. Dermatol. Zeitschr. **5**, 857. — *Brytschew*, ref. Dermatol. Zeitschr. **17**, 375. — *Bruhns*, ref. Dermatol. Zeitschr. **10**, 195. — *Bukowsky*, ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1910, S. 60 u. 172. — *Cohnheim*, zit. nach *Meirowsky*. — *Corbett*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **122**, 829. — *Corlett, W. T.*, ref. Dermatol. Zeitschr. **6**, 394. — *Crocker*, zit. nach *Freudweiler*. — *Cruveilhier*, zit. nach *Rumbold*. — *Czerny*, zit.



nach *Weichselbaum*. — *Edel*, ref. Dermatol. Zentralbl. **3**, 362. — *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **129**, 498. — *Engman* und *Mook*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 426. — *Esmarch* und *Kulenkampf*, Die elephantiastischen Formen. — *Fabry-Ziegenbein*, Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 3. — *Ferron*, ref. Dermatol. Zentralbl. **3**, 362. — *Fox Colcott*, zit. nach *Noyes* und *Török*. — *Freudweiler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **41**, 323. — *Gaucher* und *Meaux Saint Marc*, ref. Dermatol. Zeitschr. **19**, 631. — *Gjorgjevic*, Arch. f. klin. Chirurg. **12**, 641. — *Goedde*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **163**, 135. — *Grouven*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **91**, 430. — *Gutierrez*, Zentralbl. f. d. ges. Chirurg. 1920, S. 443. — *Haslinger*, Zeitschr. f. urol. Chirurg. **6**, 293. — *Harris*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **122**, 533, 534. — *Hayes*, zit. nach *Freudweiler*. — *Heinecke*, zit. nach *Wetterer*. — *Heschl*, zit. nach *Wegner*. — *Heuss*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **23**, 1. 1896. — *Hudelo* et *Cailliau*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 178. — *Hoffmann, E.*, Dermatol. Zeitschr. **24**, 296. — *Hueter, C.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **28**, 129. — *Hutchinson*, Smaller Atlas of Ill. of Clin. Surg. 1895. — *Jadassohn*, zit. nach *Meirowsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **33**, 355. — *Jakobson*, zit. nach *Ehrmann*. — *Joannovics*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **20**, 1011. — *Kaufmann-Wolf, M.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **130**, 425. — *Kermauner*, Arch. f. Gynäkol. **83**, 411. — *Kingsbury*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 27. — *Klebs*, Prag. Vierteljahrsschr. **125**. — *Klemperer*, Zieglers z. allg. Pathol. u. Beitr. z. pathol. Anat. **67**, 492. — *Köbner*, zit. nach *Sick*. — *Koester*, zit. nach *Müller*. — *Küttner*, zit. nach *Müller*. — *Kyrle*, Dermatol. Zeitschr. **24**, 193. — *Langhans*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **75**, 293. — *Lannelongue*, zit. nach *Müller*. — *Lejars*, zit. nach *Müller*. — *Lesser*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1912, S. 31. — *Lewin*, ref. Dermatol. Zeitschr. **2**, 287 u. 291. — *Lier*, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, H. 3 u. 4. — *Löwenheim*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **64**, 432. — *London*, zit. nach *Wetterer*. — *Lücke*, zit. nach *Müller*. — *Macewen, J. A. C.*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **125** (III), 298. — *Mac Cormac*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 210. — *Mac Leod*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 213. — *Madden*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **115**, 295. — *Malcolm Morris*, Int. Atlas seltener Hautkrankheiten. Nr. 1. — *Marschalkó*, zit. nach *Klemperer*. — *Maas*, zit. nach *Wegner*. — *Meirowsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **127**, 1; Dermatol. Zentralbl. **4**, 241. — *Meirowsky* und *Lewen*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **134**, 1. — *Meissner, P.*, Dermatol. Zeitschr. **2**, 240. — *Middeldorpf*, Arch. f. klin. Chirurg. **31**, 590. — *Milian*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **137**, 159. — *Müller*, Beitr. z. klin. Chirurg. **84**, 511. — *Nasse*, Arch. f. klin. Chirurg. **38**, 614. — *Nobl*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **125**, 336. — *Noyes Finch-L. Török*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **11**, 51 u. 105. 1890. — *Oliver*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 510. — *Okamura*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **56**, 351. — *Opokin*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **6**, 360. — *Orth*, Lehrb. f. spez. pathol. Anat. — *Ostertag*, zit. nach *Weichselbaum*. — *Paterno*, ref. Dermatol. Zentralbl. **3**, 231. — *Pautrier* und *Eliascheff*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 63. — *Pawlof*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **29**, 53. 1899. — *Pelagatti*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **92**, 250. — *Pinczower*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **49**, 521. — *Pollitzer, S.*, Journ. of cut. dis. 1906. — *Pulay*, zit. nach *Ehrmann*. — *Recklinghausen*, zit. nach *Ehrmann*. — *Reder*, ref. Dermatol. Zentralbl. **1**, 46. — *Reiner*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 161. — *Ribbert*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pdysiol. **151**, 381. — *Riehl*, Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 1365. — *Ritschl*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **15**, 99. — *Rindfleisch*, Lehrb. d. pathol. Hist. 1886. — *Rasch*, ref. Dermatol. Zeitschr. **11**, 233. — *Roello*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 510. — *Rokitansky*, Lehrb. d. pathol. Anat. 1855. — *Róna*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **59**, 121. — *Rumbold*, Wien. klin. Wochenschr. 1894,

531. — *Sainz de Aja*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **137**, 175. — *Samter*, Arch. f. klin. Med. **41**, 829. — *Saxer*, Anat. Hefte **6**, H. 3. 1896. — *Schiperskaja*, ref. Dermatol. Zeitschr. **18**, 643. — *Schmidt, A.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **22**, 529. — *Schmidt, M. B.*, zit. nach *Sick*. — *Schnabel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **56**, 177. — *Schor*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **78**, 444. — *Schrader*, zit. nach *Müller*. — *Schramm-Dolinski*, Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 27—31. — *Schridde* in Aschoffs Lehrb. d. pathol. Anat. — *Schwarzenberger*, zit. nach *Borchers*. — *Sellei*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **33**, 97. 1901. — *Sick*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **170**, 9. — *Smet* und *Boeck*, Contr. à l'étude du L. circonscrit. Bruxelles 1891. — *Smith, C.*, ref. Dermatol. Zeitschr. **16**, 535. — *Sorrentino*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **76**, 261. — *Spencer-Wells*, zit. nach *Borchers*. — *Suckstorff*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **27**, 183. — *Sundt*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **67**, 467. — *Tagaki, Sh.*, ref. Dermatol. Zeitschr. **18**, 335. — *Thibierge*, zit. nach *Noyes* und *Török*. — *Thibierge* und *Legrain*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 63. — *Tilbury* und *Colcott Fox*, zit. nach *Noyes* und *Török*. — *Török*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **11**, 51 u. 105. — *Trendelenburg*, Arch. f. klin. Chirurg. **13**, 404. — *Unna*, Histopathologie. 1894. — *Verocay*, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **48**, 1. — *Virchow*, Die krankhaften Geschwülste **3**, 487. 1864. — *Waelsch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **51**, 97. — *Walsham*, zit. nach *Freudweiler*. — *Walter*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **137**, 284. — *Wegner*, Arch. f. klin. Chirurg. **20**, 641. — *Weichselbaum*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **64**, 145. — *Weissenbach*, ref. Dermatol. Zeitschr. **19**, 745. — *Wetterer*, Handb. d. Röntgentherapie 1914. — *White, J. C.*, ref. Dermatol. Zeitschr. **2**, 181. — *Wiesner*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **104**, 101. — *Winiwarter*, Arch. f. klin. Chirurg. **16**, 655. — *Wolff*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **117**, 885. — *Zeiss*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1913, S. 1108. — *Zehden*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **113**, 1229. — *Ziegler*, zit. nach *Opokin*. — *Zurhelle*, Dermatol. Zeitschr. **34**, 1.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. *C. Kreibich*].)

Vergleichende Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion resp. Kaupsche Modifikation und Hechtsche Aktivmethode sowie Sachs-Georgi-Reaktion.

Von

Dr. **Friedrich Schmelowsky,**
Abteilungsassistent.

(Eingegangen am 25. Juli 1922.)

Es muß wohl allgemein zugegeben werden, daß die WaR. eine komplizierte Untersuchungsmethode darstellt, die nur in gut eingerichteten Laboratorien in der Hand eines völlig vertrauten Arbeiters brauchbare und einwandfreie Resultate zeitigt. Dabei besteht noch die Schwierigkeit, daß man sich kostbares Tiermaterial halten muß. Aus diesen Gründen entsprang der Wunsch nach einer Vereinfachung der alten umständlichen Arbeitsweise; parallel damit gingen aber auch Bestrebungen, die Reaktion zu verfeinern, um noch mehr positive Resultate als bisher herauszuholen.

Hierzu wählte man unter anderem auch nicht erhitzte Patientensera, von dem Gedanken geleitet, daß, wie *Sachs* und *Altmann*, *Grosz* und *Volk*, *Boas*, *Landsteiner* und *Müller* u. a. nachweisen konnten, nicht erhitzte Sera positive Resultate gaben, während dies bei gleichzeitiger Untersuchung im erhitzten, also inaktivem Zustande nicht der Fall war. *Boas* z. B. erzielte bei Parallelversuchen mit aktiven und inaktiven Seren bei ersteren weit feinere Ausschläge, die im Anfangsstadium der Lues viel früher auftraten und während der Behandlung viel länger andauerten, und *M. Stern* und *Meirowsky* fanden bei Anwendung der *Stern*schen Aktivmethode in etwa 12—14% mehr positive Ergebnisse als mit der Orig.-WaR. Durch Verwendung aktiven Serums war die Möglichkeit gegeben, mit dem darin enthaltenen natürlichen Hämolysin gegen Hammelblutkörperchen zu arbeiten und außerdem statt des Meerschweinchenkomplementes die komplettierende Kraft des menschlichen Serums auszunützen, sich so von dem Tierstalle fast unabhängig zu machen und die ursprüngliche WaR. zu vereinfachen und die Reaktionsfähigkeit, wie man annahm, innerhalb ihrer Grenzen zu erhöhen.

Wir übergehen die oft genug zitierten und miteinander verglichenen Methoden von *Bauer*, *M. Stern*, *Tschernogubow*, *Noguchi*, *Brendel* und *Müller*, *v. Dungern-Hirschfeld*, deren Technik im wesentlichen darin besteht, daß die normalerweise im menschlichen Aktivserum vorkommenden Körper, das Eigenkomplement und der Normalambozeptor, die man bei der Orig.-WaR. ganz oder teilweise auszuschalten trachtet, gerade

bei diesen Aktivmethoden zur Reaktion herangezogen werden. Als Modifikation wollen wir nur die *Hecht*sche Aktivmethode (H.-R.) in den Kreis unserer Betrachtungen ziehen und über die Ergebnisse berichten, die an 896 vergleichenden Untersuchungen mit unserer (verfeinerten) WaR. resp. der *Kaup*schen Modifikation, der H.-R. und der S.-G.-R. gewonnen wurden.

Technik der einzelnen Untersuchungsmethoden.

Unsere Arbeitsweise bei der WaR., die sich an etwa 15 000 Untersuchungen in jeder Hinsicht ausgezeichnet bewährt hat und durchwegs brauchbare Resultate lieferte, gestaltet sich kurz folgendermaßen:

Gesamtmenge 2,5 ccm, wobei Meerschweinchenkomplement, Extrakte, Amboceptor und Hammelblut in einer Verdünnung von je 0,5 ccm NaCl-Lösung enthalten waren. Vor jeder Untersuchung wurden Amboceptor und Komplement, letzteres ohne und mit den Extrakten bei Gegenwart sensibilisierter Hammelblutkörperchen, wie es *Kaup* angibt, ausgewertet und dabei ein konstanter, genau bestimmter Komplementwert, der sich vom Titer nicht weit entfernte, im Hauptversuche verwendet. Als Amboceptor (meistens von den Sächsischen Serumwerken bezogen) kam der 5fache Titer in Anwendung. Ansonsten wich unsere Arbeitsweise nicht von der Originalvorschrift ab.

Bezüglich der *Kaup*schen Methode verweisen wir auf die Originalarbeit; hervorheben wollen wir nur, daß wir das Komplement in 2% Verdünnung gebrauchten, und zwar deshalb, weil sich größere Flüssigkeitsmengen genau abmessen und auffüllen lassen. Der Komplementtiter war mithin in 0,2 NaCl., die weiteren Abstufungen in 0,3, 0,4 usw. verteilt. Es sei auch an dieser Stelle erwähnt, daß größere Komplementschwankungen nicht so selten waren, so daß man ihnen eine gewiß nicht geringe Rolle für den Versuch beimessen muß, wollte man, wie bei der Orig.-Methode, mit einer konstanten Komplementverdünnung arbeiten. Die technische Ausführung der H.-R. können wir in Anbetracht der älteren und neueren Publikationen übergehen und weisen auf die Ausführungen *Hechts* hin.

Es gelangten für unsere vergleichenden Untersuchungen nicht hämolytische und nicht chylöse Sera zur Verwendung. Säuglingssera waren dabei ausgeschlossen, da wir wissen, daß sich bei Neugeborenen noch kein Amboceptor findet, er vielmehr erst am Ende des 2. Halbjahres, bei kranken Säuglingen früher, bei gesunden später in voller Stärke auftritt.

Aus mehrfachen Gründen war es nicht möglich, die entnommenen Blutproben alle am gleichen Tage zu untersuchen; manche konnten vielmehr erst nach 24 Stunden — bis zu dieser Zeit wurden sie im Eisschrank aufbewahrt — verarbeitet werden. Auf diese Weise würde sich z.T. die hohe Zahl der Sera (= 112) erklären, denen wir, weil sie bei der Hämolysinbestimmung keine Lösung zeigten, Normalserum zusetzen mußten, um sie für die H.-R. brauchbar zu machen. Die zugesetzte Menge von Normalserum betrug je nach Bedarf und Lösungsvermögen 0,1—0,2 ccm, wonach der Versuch von neuem in den Brutschrank gestellt wurde; dieselbe Normalserummenge setzten wir selbstverständlich auch den Antigenröhrchen (= Hauptversuch) zu. Im Vorversuche wurde zur NaCl-Lösung diejenige Menge Alkohol zugefügt, die der Antigenmenge im Hauptversuche entsprach; in unserem Falle 0,03 : 1,0 NaCl. Wir wollten damit schon im Vorversuche die hemmende Wirkung des Alkohols in Rechnung stellen.

Als Extrakte kamen ein alkoholischer Luesleberextrakt (Firma Gans) und ein cholesterinierter Rinderherzextrakt (Fresenius, Frankfurt a. M.) zur Verwendung,



die für unsere (verfeinerte) WaR. und *Kaup*sche Modifikation genau ausgewertet waren, allen Anforderungen gerecht wurden und ein exaktes Arbeiten verbürgten. Derselbe Luesleberextrakt sowie ein Rinderherzextrakt (ohne Cholesterinzusatz) wurden zur H.-R. herangezogen, die beide den *Hecht*schen Forderungen vollkommen entsprachen und auch in der doppelten Gebrauchsdosis mit Normalserum keine Hemmung zeigten.

Die S.-G.-R. stellten wir mit 0,2 inaktiviertem Patientenserum an und gebrauchten einen selbsthergestellten und lange erprobten Cholesterin-Rinderherzextrakt. Da bei Sinken der Temperatur leicht unspezifische Flockungen auftreten und nach *Meinickes* Untersuchungen der Temperaturfaktor eine nicht unwichtige Rolle bei den Flockungsreaktionen spielt, wurde die Brutschrankmethode nach *Sachs-Georgi* angewendet.

Von den 896 Seren mußten wir 3 Fälle, die nach der WaR. und S.-G.-R. negativ waren, von der H.-R. ausschließen, weil bei ihnen trotz Zusatzes von Normalserum im Vorversuche keine Hämolyse eintrat. Es handelte sich in diesen 3 Fällen um eine schwere Lungentuberkulose, einen ausgebreiteten Lupus und um eine Lues maligna.

Als Grund für das Nichtlösen dieser 3 Sera müssen wir eine abnorm hohe Menge hemmender Körper annehmen, wie sie ja gerade bei diesen Krankheiten vorkommen, die das im zugesetzten Normalserum enthaltene Komplement absorbierten und der etwa noch restierende Teil des Komplementes nicht hinreichte, eine Hämolyse herbeizuführen. *Bauer* spricht zuerst von der hemmenden Eigenschaft, die jedem Menschenserum zukommt und deutlich zutage tritt, wenn man die hämolytischen Faktoren durch Inaktivieren und Digerieren mit Menschenblut entfernt. Wie *Hecht* selbst ausgeführt hat — und seine Angaben decken sich mit denen von *Kiß, Ehrmann und Stern* —, binden Sera gesunder Individuen mit Hammelblutkörperchen vorbehandelt oft bis $^{5}/_{10}$ des zugefügten, für die Hämolyse erforderlichen Meerschweinchenserums, solche von Luetikern und anderen Kranken bis $^{9}/_{10}$.

Wir müssen weiterhin in Erwägung ziehen, daß auch im Normalserum Hemmungskörper vorkommen, die sich zu denen des Patientenserums addieren. Erst das Inaktivieren schaltet dieselben weitgehendst aus und macht sie zum größten Teile unschädlich.

Eine weitere Ursache für das Nichtlösen dieser Sera liegt vielleicht in dem Komplementmangel; wir verweisen dabei auf die gleich zu besprechenden Versuche *Mandelbaums*.

Von den 896 aktiv untersuchten Seren benötigten 112 (=12,5%) Normalserumzusatz, wobei obige 3 Fälle, wie schon erwähnt, auch dann noch keine Hämolyse ergaben. Es trat somit nach unseren Beobachtungen in einem höheren Prozentsatz (= 12,5%) als *Hecht* angibt (= 2–4%) keine oder nur geringe Hämolyse ein. Ein Grund hierfür liegt wohl in der längeren Aufbewahrung einiger Sera im Eisschrank und Untersuchung erst nach 24 Stunden. Innerhalb dieser Zeit untersuchte Sera wären dann jedenfalls dem *Hecht*schen Prozentsatz etwas



näher gekommen; gleichwohl verarbeitete *Hecht* bis zu 36 Stunden alte Sera.

Mandelbaums Untersuchungen über Komplemente zeigen, daß der Komplementtiter sofort nach der Blutabnahme ungefähr der gleiche ist, und zwar bei jedem erwachsenen Gesunden oder Kranken, auch bei Kindern, nicht aber bei Säuglingen unmittelbar nach der Geburt. Die Komplementmenge eines gesunden Individuums verändert sich außerhalb der Blutbahn im Eisschrank während einiger Tage nicht. Manche pathologische Sera verlieren innerhalb 24 Stunden im Eisschrank mit oder ohne Blutkuchen ihr Komplement fast vollkommen. Jedes Menschenserum büßt weiter seine komplementierende Kraft ohne Blutkuchen bei 37° über Nacht belassen fast ganz ein; zusammen mit dem Blutkuchen bei 37° bleibt aber der Komplementgehalt erhalten selbst bei Seren, die im Eisschrank innerhalb 24 Stunden ihre komplettierende Wirksamkeit verlieren. *Mandelbaums* Versuchsanordnung, betreffend den Nachweis der Komplementabnahme innerhalb kurzer Zeit bei Eisschranktemperatur und die daraus sich ergebende eventuelle diagnostische Verwertbarkeit, war folgende: 0,25 ccm des zu untersuchenden Serums + 1,5 ccm physiol. NaCl-Lösung + 0,5 ccm sensibilisierter Hammelblutkörperchen werden auf $^1/_2$ Stunde in den Brutschrank gebracht; vollständige Lyse wurde mit negativ, Hemmung mit positiv bezeichnet. Von den 5000 untersuchten Fällen reagierten positiv schwere Tuberkulosen, Scharlachkranke in der Rekovaleszenz, vor allem aber Luetiker, die 65% aller positiv reagierenden Seren ausmachten. Daraus ergibt sich, daß das Blut der meisten Luetiker bei Eisschranktemperatur über Nacht gehalten und dann auf seine komplettierende Kraft untersucht, eine beträchtliche Herabsetzung des Komplementgehaltes erleidet.

Untersuchungsergebnisse.

Vorausgeschickt sei, daß wir auf eine ab und zu auftretende Schwankung in der Stärke des positiven Ausfalles der Reaktion kein Gewicht legen konnten und, abgesehen von der kurvenmäßigen Darstellung bei Sklerosen, im allgemeinen die Ergebnisse als positiv (= komplette Hemmung) und negativ bezeichnen wollen.

Die untersuchten 896 Fälle gruppieren sich folgendermaßen:
Sklerosen: 70, dazu 15 nur nach *Wassermann, Kaup und Hecht* untersucht.
Lues II: 45.
Lues III: 30.
Frühlatenz: 365.
Spätlatenz: 165.
Metalues: 20.
Nichtluetische Fälle: 186.

Während nun 784 Sera vorschriftsmäßig bei der Hechtreaktion lösten, mußten wir in 112 Fällen Normalserum zusetzen; diese 112 Fälle gruppieren sich folgendermaßen:



Sklerosen: 3, dazu 2 nur nach *Wassermann, Kaup und Hecht* untersucht.
Lues II: 7.
Lues III: 12.
Frühlatenz: 26.
Spätlatenz: 15.
Metalues: 6.
Nichtluetische Fälle: 41.

In diesen Fällen ergab sich mit den beiden anderen vergleichenden Untersuchungsmethoden ein mit der H.-R. übereinstimmendes negatives Ergebnis in allen Fällen von Nichtlues, Lues II, III und Metalues. In den übrigen Fällen nun stellten sich Differenzen zu Ungunsten der H.-R. ein, da durch Zusatz von Normalserum die stark positiven Resultate nicht nur nicht schwach positiv wurden, sondern auch ins Negative umschlugen. Mit einem Worte, die differierenden Befunde mit unserer WaR., *Kaup*schen Methode und S.-G.-R. schwankten um 20% in den einzelnen Luesstadien, worin natürlich auch die schwächer positiven (= inkompletten) Reaktionen enthalten sind. Sehen wir von den aktiven Seren, denen wir Normalserum zusetzen mußten, ab und vergleichen die Resultate der glatt und vorschriftsmäßig gelößten Sera mit den Befunden, die wir mit der WaR., der *Kaup*schen Methode, der H.-R. sowie der S.-G.-R. erhielten, so ergibt sich folgendes Bild:

Von den vor und während der Behandlung untersuchten 67 Sklerosen (abzüglich der 3 Fälle, die aus den vergleichenden Untersuchungen wegen Normalserumzusatz wegfallen) reagierten:
nach *Wassermann, Kaup Hecht, Sachs-Georgi* positiv: 38 Fälle,
nach *Wassermann, Kaup, Hecht, Sachs-Georgi* negativ: 18 Fälle,
nach *Wassermann, Hecht, Sachs-Georgi* negativ, *Kaup* positiv: 5 Fälle,
nach *Wassermann, Kaup, Hecht* positiv, *Sachs-Georgi* negativ: 6 Fälle.

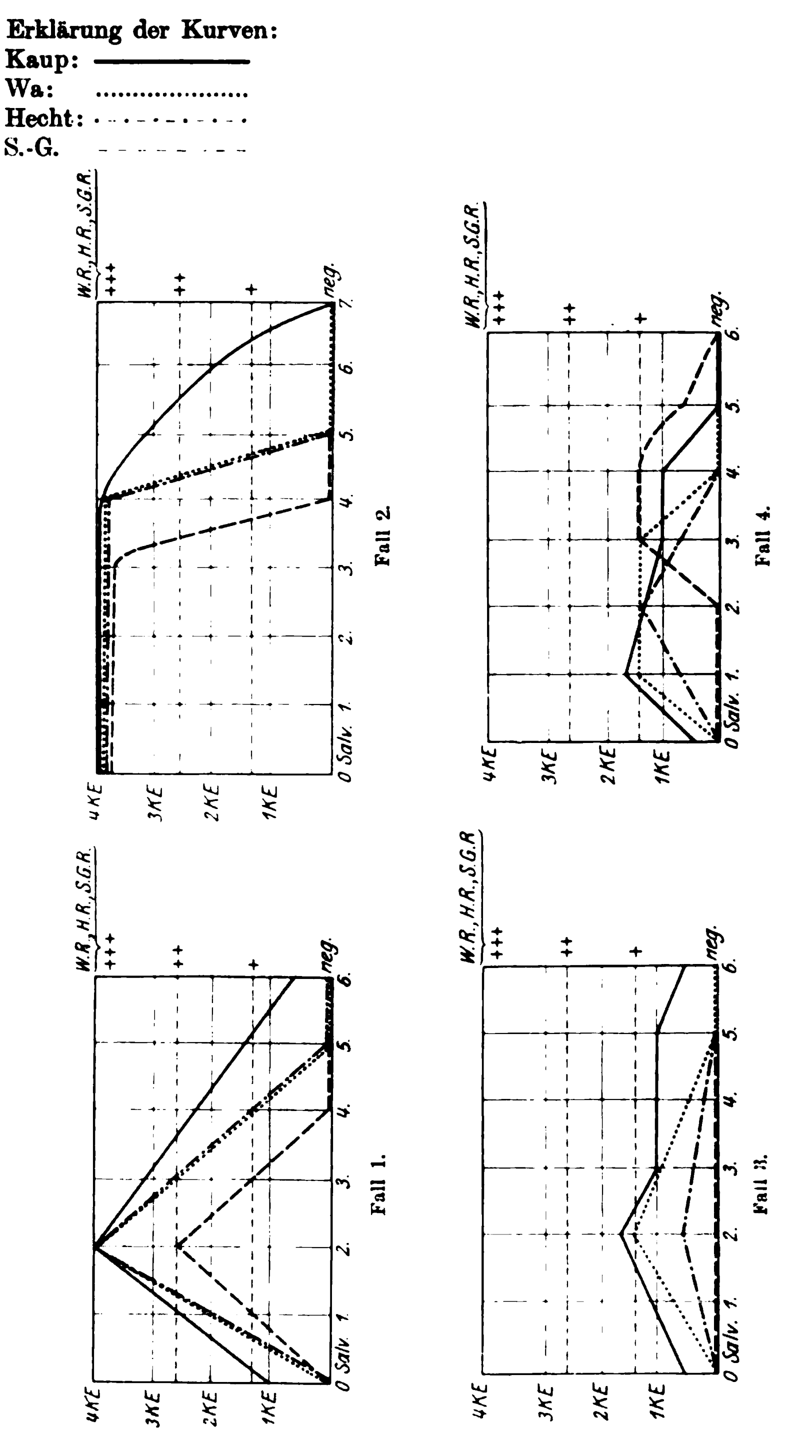
In Prozenten ergeben sich:
Kaup positiv in 73%,
Wassermann positiv in 65%,
Hecht positiv in 65%,
Sachs-Georgi positiv in 56,8%.

Von den 15 nur nach *Wassermann, Kaup* und *Hecht* untersuchten Sklerosen wurde in 2 Fällen Normalserum zugesetzt; letztere zeigten eine schwache inkomplette Hämolysenhemmung, während die *Kaup*sche Methode und die WaR. stark positiv waren. Die restlichen 13 Primäraffekte reagierten in allen 3 Untersuchungsarten gleichartig, und zwar:
Kaup positiv: 9 Fälle,
Wassermann positiv: 8 Fälle,
Hecht positiv: 8 Fälle.

In Prozenten ergeben sich ähnliche Verhältnisse wie oben, und zwar:
Kaup positiv in 69%,
Wassermann positiv in 61%,
Hecht positiv in 61%.

Zur besseren Übersicht fügen wir einige kurvenmäßige Darstellungen hinzu, welche die Zu- und Abnahme der Stärke des positiven Ausfalles während der Behandlung illustrieren sollen. Die auf der Ordinate aufgetragenen Zahlen bedeuten für die *Kaup*sche Methode die Menge der gebundenen Komplementeinheiten; diesen Zahlen gegenüber stehen entsprechend der Stärke der Posivität die WaR., H.-R. und S.-G.-R. Auf der Abszisse sind die Salvarsaninjektionen (1., 2., 3., 4. usw.) eingetragen.





Lues II: Von 45 Sekundärluetikern zeigten 42 übereinstimmend **stark positive** Resultate. Ein kleinpapulöses Syphilid hatte bei stark positiver **WaR.** und **H.-R.** nur eine schwache Flockung. Hingegen zeigte ein großpapulöses **Exanthem** mit schließlich restierenden Keloiden vor der Kur eine stark positive **H.-R.**, während die

WaR. und S.-G.-R. erst nach den ersten Salvarsanspritzen stark positiv wurden. Die eingangs erwähnte Lues maligna ergab bei stark positiver WaR. und S.-G.-R. auch nach Normalserumzusatz keine Lösung in den Hämolysinröhrchen bei der H.-R.

Lues III: In allen 30 Fällen bekamen wir einheitliche, stark positive Befunde.

Metalues: 12 Paralytiker zeigten ebenfalls stark positive Ergebnisse in allen Untersuchungsmethoden, während unter 8 Tabikern ein Patient eine stark positive H.-R. bei anfänglich negativer WaR. und S.-G.-R. zeigte; die übrigen 7 ergaben übereinstimmende, stark positive Resultate.

In den Fällen von Lues II, Lues III und Metalues hatten wir trotz öfteren Zusatzes von Normalserum übereinstimmende Reaktionen; nur in einem Falle von Paralyse ergab sich mit der H.-R. eine inkomplette (++ positive) Hemmung.

Frühlatenz: 365 Fälle, davon sind 26 Sera, die eines Normalserumzusatzes bedurften, abzuziehen. Von diesen 339 Seren reagierten:

nach *Wassermann*, *Hecht*, *Sachs-Georgi* positiv: 124 Fälle,
nach *Wassermann*, *Hecht*, *Sachs-Georgi* negativ: 206 Fälle,
nach *Wassermann* negativ, *Hecht*, *Sachs-Georgi* positiv: 3 Fälle,
nach *Wassermann*, *Hecht* negativ, *Sachs-Georgi* positiv: 6 Fälle.

In Prozenten ergeben sich also:
WaR. positiv in 36,6%,
H.-R. positiv in 37,5%,
S.-G.-R. positiv in 39,3%.

Von den 26 mit Normalserum versetzten Fällen reagierten:
nach *Wassermann*, *Hecht* und *Sachs-Georgi* positiv: 6 Fälle,
nach *Wassermann*, *Hecht* und *Sachs-Georgi* negativ: 17 Fälle,
nach *Wassermann*, *Sachs-Georgi* positiv, *Hecht* negativ: 2 Fälle,
nach *Wassermann*, *Hecht* negativ, *Sachs-Georgi* positiv: 1 Fall.

In Prozenten ergeben sich also:
WaR. positiv in 30,7%,
H.-R. positiv in 23%,
S.-G.-R. positiv in 34,7%.

Spätlates: 165 Fälle, davon sind 15 Sera, die eines Normalserumzusatzes bedurften, abzuziehen. Von diesen 150 Seren reagierten:

nach *Wassermann*, *Hecht* und *Sachs-Georgi* positiv: 32 Fälle,
nach *Wassermann*, *Hecht* und *Sachs-Georgi* negativ: 113 Fälle,
nach *Wassermann*, *Sachs-Georgi* positiv, *Hecht* negativ: 3 Fälle,
nach *Wassermann* negativ, *Hecht* und *Sachs-Gorgi* positiv: 2 Fälle.

In Prozenten ergeben sich also:
WaR. positiv in 23%,
H.-R. positiv in 22,6%,
S.-G.-R. positiv in 24,6%.

Von den 15 mit Normalserum versetzten Fällen reagierten:
nach *Wassermann*, *Hecht* und *Sachs-Georgi* positiv: 2 Fälle,
nach *Wassermann*, *Hecht*, *Sachs-Georgi* negativ: 12 Fälle,
nach *Wassermann*, *Sachs-Georgi* positiv, *Hecht* negativ: 1 Fall.

Von den Fällen, denen bei der H.-R. Normalserum zugesetzt wurde und die dann positiv reagierten, ist zu erwähnen, daß sich in einigen wenigen Fällen insofern Differenzen mit unserer WaR. einstellten als die H.-R. schwächer positive (+ resp. ++ positive) Reaktionen aufwies.

Nichtluetische Fälle: Es kamen 186 Sera zur Untersuchung; in allen diesen Fällen war klinisch und anamnestisch Lues mit Sicherheit auszuschließen. Außerdem setzte sich dieses Material nicht aus Prostituierten zusammen.



Es waren dies:

48 Fälle mit Ulc molle (darunter 21 auch mit Bubo),
28 „ „ Gonorrhöe (akute, chronische, mit und ohne Komplikationen),
6 „ „ Scharlach (nach Aufhören der akuten Symptome),
8 „ „ Ikterus catarrh.,
4 „ „ Malaria (davon 2 im Fieberanfall),
17 „ „ Carcinom (meistens Ca. uteri, mit Kachexie),
18 „ „ Tuberkulose (meistens Tubc. pulm. ebenfalls mit Kachexie),
56 „ „ Ekzem, Psoriasis, Scrophuloderma, Lupus, Ulcera cruris, Acne vulg., rosacea, Furunkulose.
1 Fall „ Hemiplegie.

Völlige Negativität bei den einzelnen Untersuchungsmethoden zeigten die Gonorrhoiker, Ikterus- und Malariafälle. Auch die Scharlachsera reagierten negativ, selbst in dem Stadium, in dem andere Untersucher (z. B. *Jacobovics*) positive Schwankungen fanden. Von den 48 Ulcera mollia waren 5 (darunter 2 mit Bubo) bei negativer WaR. und S.-G.-R. nach der H.-R. inkomplett positiv. Diese Hemmung der Hämolyse verschwand in 4 Fällen nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur, in 1 Falle blieb sie auch nach dieser Zeit noch bestehen. Eine neuerliche bald nachher erfolgte Untersuchung fiel in den 4 Fällen negativ aus, nur das letzterwähnte Serum zeigte abermals eine inkomplette Hemmung. Auch jetzt wieder waren die WaR. und S.-G.-R. negativ. Ähnlich verhielten sich 3 Carcinome, 1 Tubc. pulm. und die Hemiplegie; bei negativer WaR. und S.-G.-R. ergaben sich auch hier inkomplette Hemmungen mit der H.-R. Die zwei eingangs erwähnten Sera — von einer Tubc. pulm. und einem Lupus — lösten auch nach Normalserumzusatz nicht. Wir hatten somit in etwa 5,3% der nichtluetischen Fälle positive Resultate mit der H.-R.

Besprechung der einzelnen Untersuchungsmethoden und Schlußsätze.

Auf Grund zahlreicher Erfahrungen, die *Gross* aus unserer Klinik publiziert hat, haben wir bei Sklerosen stets die *Kaup*sche Modifikation der WaR. herangezogen und sie als unbedingt überwertig der WaR. gefunden. Daß bei ihr schon positive Ergebnisse bei noch negativer WaR. resultieren, ist in dem Wesen dieser Modifikation begründet. Es handelt sich hier um eine Bestimmung der Komplementeinheit bei Vermeidung eines Komplementüberschusses unter Berücksichtigung der Extrakt- und Serumwirkung und hinreichenden Kontrollmaterial.

Es wäre gewiß wichtig gewesen, die *Kaup*sche Methode auch in dem übrigen, besonders nichtluetischem Krankenmaterial vergleichsweise heranzuziehen. Wir mußten jedoch leider davon Abstand nehmen und uns aus Gründen der Materialersparnis, die in der jetzigen Zeit besonders ins Gewicht fällt, nur auf die Untersuchung der Primäraffekte beschränken. Immerhin müssen wir betonen, daß wir der *Kaup*schen Methode insofern nahekommen, als wir bei unserer WaR. bei konstantem Komplementüberschuß eine sich nicht sehr weit vom Titer entfernende und jedesmal genau bestimmte, daher auch konstante Komplementmenge im Hauptversuche benutzten. Eine Bindung von 2 Komplement-



einheiten bei der *Kaup*schen Methode entsprach bei unserer WaR. bereits einer kompletten Hemmung.

Aus den Zusammenstellungen geht nun klar hervor, daß die *Kaup*sche Methode bei Sklerosen dominiert; nach ihr folgt die WaR. und H.-R. (ohne Normalserumzusatz) und schließlich die S.-G.-R., welche die wenigsten positiven Befunde ergibt. Das der *Kaup*schen Methode zufallende Plus ist in Anbetracht der prognostischen Bedeutung des negativen Befundes bezüglich Gelingens der Abortivbehandlung und wegen des diagnostischen Vorteiles (Tonsillarschanker, Ulc. gangraen., Ulc. molle indurat., vorbehandelte Fälle) wichtig, wenn wir auch natürlich niemals den Spirochätennachweis außer acht lassen werden.

Über die Ergebnisse der H.-R. bei Primäraffekten sowie in den übrigen Stadien der Lues wäre folgendes anzuführen: Die ab und zu auftretenden Schwankungen in der Stärke des positiven Ausfalles sowie größere Differenzen nach Zusatz von Normalserum lassen sich durch den Komplementgehalt menschlicher Sera sowie durch den Zusatz eines fremden (Normal) Serums zum Patientenserum hinreichend erklären.

Wir wissen, daß der Komplementgehalt aktiver Menschensera variiert, und möchten im Gegensatz zu *M. Stern* und *Brinkmann* annehmen, daß der Gehalt an Komplement inkonstant ist. Versuche von *Cori* und *Radnitz* zeigten, daß der Komplementwert im Fieber ansteigt, nach Röntgenbestrahlungen und bei Leukämien Komplement- und Ambozeptorwerte sinken. Außerdem kommt *Bruck* zu den gleichen Ergebnissen wie *Browning* und *Mac Kenzie*, daß sich neben Schwankungen der Komplementmenge auch Unterschiede in der Ablenkbarkeit der Komplemente finden. Es konnte die Beobachtung gemacht werden, daß die Deviabilität selbst frischen Komplementes ganz aufgehoben war. Durch Zusatz von Normalserum zum nichtlösenden Patientenserum ergaben sich, wie bereits oben erwähnt, Schwankungen bei positiven Reaktionen, derart, daß sich schwach positive oder nur Spuren Hemmungen bei der H.-R. und Bindung von 2—3 Komplementeinheiten bei der *Kaup*schen Methode ergaben. Infolgedessen ging in diesen Fällen eine nicht unbeträchtliche Zahl positiver Sera verloren. Enthält z. B. das Normalserum zufällig eine größere Menge Normalamboceptor, die sich zu dem des Patientenserums summiert, so wird infolge des enormen Überschusses eine positive Reaktion verschleiert werden. Es tritt hierbei eine Verschiebung und Differenz im Gleichgewichte der für die Reaktion genau aufeinander gestimmten Komponenten ein. Durch Einbringen von Normalserum fügen wir eine neue Unbekannte in das System ein und das Urteil über die wechselseitigen Beziehungen im Kampfe zwischen lösenden und hemmenden Faktoren (*Meirowsky*) wird dadurch noch erschwert. Trotz neuerlicher Hämolysinbestimmung hat man es nicht in der Hand, die geringste zur



Lyse notwendige Menge von Normalserum hinzuzufügen. Der genaue Zusatz kann u. E. nicht allein auf Grund der lösenden Hammelblutkörperchen bestimmt werden. Die sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren — Eigenkomplement, Normalamboceptor und Hemmungskörper des Patienten- und Normalserums — sind zahlreich genug, um sich sagen zu müssen, daß über alle ein Urteil zu fällen schwer ist. Hingegen arbeiten wir bei der WaR. mit Faktoren, die wir kennen und die durch Vorversuche in entsprechenden Kontrollreihen in ihrer gegenseitigen Einwirkung genau überwacht werden können. Als einzige Unbekannte wird nur das Patientenserum eingesetzt, während die H.-R. eigentlich mit drei unbekannten Faktoren rechnen muß, die nur summarisch auf Grund der Hämolyse oder Hemmung im Vorversuche ausgewertet werden. Da nun, wie wir gesehen haben, die größte Schwierigkeit darin liegt, daß wir nur allzu leicht einen Überschuß an Normalserum zu dem nicht lösenden Patientenserum zufügen, würde es sich empfehlen, das Verfahren von *Latapie* und *Levaditi* einzuschlagen, die bei Nichtlösung hämolytischen Amboceptor und, wenn auch jetzt noch keine Lösung eintritt, auch Meerschweinchenkomplement zufügen oder nach *Gradwohl* oder *Ronchese* vorzugehen. *Gradwohl* arbeitet mit fallenden Mengen Antigen und fallenden Mengen Hammelblutkörperchen, *Ronchese* bei konstanter Hammelblutkonzentration mit steigenden Serummengen und bestimmt auf diese Weise die optimale Serummenge.

Auf diese Art würde vielleicht das in unseren Fällen erzielte Plus von etwa 1% in der Frühlatenz gegenüber unserer WaR. etwas erhöht werden. Bei Vergleichen mit der Orig.-WaR. würde sich das Verhältnis für die H.-R. natürlich noch günstiger gestalten, wie *Radaeli*, *Rubinstein*, *Lacapère* in ihren vergleichenden Untersuchungen mit der Orig.-WaR. bei Lues latens konstatieren konnten.

Von der S.-G.-R. wissen wir aus eigenen Erfahrungen, die mit denen anderer Autoren übereinstimmen (z. B. *M. Stern*), daß im Gegensatz zu Sklerosen gerade im Latenzstadium die S.-G.-R. in etwa 1—3% mehr positive Resultate ergibt als die WaR.

Auch *Keining* erwähnt unter anderem, daß die S.-G.-R. bei Lues I meistens später positiv wird als die WaR., aber in allen Stadien der Lues mindestens ebenso lange wenn nicht länger positiv bleibt als die WaR., also gerade in dieser Hinsicht eine wertvolle Ergänzungsreaktion. Entsprechend diesen Ausführungen geht aus unserem Material hervor, daß die S.-G.-R. bei Sklerosen um etwa 8% weniger positive Resultate liefert als die WaR. und in Fällen von Lues II und III volle oder wenigstens fast volle Übereinstimmung mit der WaR. zeigt. In Latenzfällen dagegen erzielten wir mit der S.-G.-R. in etwa 3% mehr positive Resultate als mit der WaR., ein Ergebnis, das sich, wie oben erwähnt, auch mit den Erfahrungen anderer Autoren deckt. Wir sahen bei unserem Sklerosen-

material kein Serum, das vor der *Kaup*schen Modifikation nach der S.-G.-R. positiv geworden wäre; eine Flockung trat meistens erst auf, wenn das Serum 1—3 Komplementeinheiten gebunden hatte.

Nach diesen Erläuterungen bedarf es keiner weiteren Erklärung der kurvenmäßigen Darstellungen mehr: wir beobachten in allen vier Fällen, daß die *Kaup*sche Modifikation zuerst einen positiven Ausschlag zeigt, der auch dann noch anhält, wenn die übrigen 3 Untersuchungsmethoden negativ geworden sind. Wir sehen weiter ein späteres Positivwerden unserer (verfeinerten) WaR. und der H.-R. sowie ein früheres Negativwerden beider. Am ungünstigsten schneidet dabei die S.-G.-R. ab, die zwar oft zugleich mit der WaR. positiv wurde, jedoch nicht die starke Flockung zeigte, die der Positivität der WaR. entsprechen würde und in den meisten Fällen als erste Untersuchungsmethode negativ wurde. Ab und zu natürlich kamen Ausnahmen vor (siehe Fall 4). Im Falle 3 konnte überhaupt keine Flockung beobachtet werden, während die 3 Komplementbindungsreaktionen inkomplette Hemmungen zeigten.

Während wir, worauf auch schon *Gross* und *Grätz* hingewiesen haben, bei Sklerosen den Luesleberextrakt viel empfindlicher fanden, beobachteten wir von jeher eine große Überlegenheit des Cholesterinextraktes bei Lues latens und Nervenlues. Wir erzielten bei Primäraffekten mit Luesleberextrakt ein Plus von fast 5%. Der Cholesterinextrakt sprach in den meisten Fällen erst bei älteren Sklerosen an, wenn also die *Kaup*sche Methode mit Luesleberextrakt schon mehrere Komplementeinheiten gebunden hatte; erst dann setzte auch die Reaktion mit Cholesterinextrakt ein. Dafür dokumentierte sich die Überlegenheit des letzteren bei der latenten Lues: wir erhielten etwa 4% mehr positive Resultate als mit Luesleberextrakt. Natürlich läßt sich das besondere Verhalten nicht verallgemeinern: es gab auch Fälle von Lues latens und Nervenlues, bei denen der Cholesterinextrakt ganz oder teilweise (also nur schwach positiv) zugunsten des Luesleberextraktes versagte; doch waren diese Fälle selten. Wir schließen uns der Auffassung von *Sachs* an, daß Cholesterinzusatz eine erhebliche Verstärkung der Sensibilität bedeutet. Voraussetzung jedoch ist, daß stets ein optimaler Zusatz von Cholesterin unbedingt notwendig ist, wodurch eine Steigerung der biologischen Reaktionsfähigkeit bei der Serodiagnose gewährleistet wird.

Wenn wir auch selbst Gegner einer ausschließlichen Anwendung des Cholesterinextraktes sind, so können wir ihn in Anbetracht der großen Bedeutung, die er nach unseren Erfahrungen gerade in Latenzfällen hat, nicht verwerfen, wie es z. B. *Thomas* und *Ivy*, *Bourzi* und *Desmoliere* tun. Wir stimmen mit *Schwab*, *Blumenthal* u. a. überein, daß wir bei Luetikern hinsichtlicht der Therapie vollauf berechtigt sind, noch die letzten Spuren einer Reaktion festzustellen; auf diese Weise gelangten wir zu einem erschöpfenden serologischen Optimum. Doch kommen wir leicht



über das Ziel hinaus, wenn wir nicht eine absolute Gleichmäßigkeit in allen technischen Details und eine streng schematische Methodik bei der Verdünnung des Extraktes einhalten, worauf *Sachs* und *Rondoni* zuerst aufmerksam gemacht haben. Bei gleicher chemischer Zusammensetzung resultieren nämlich lediglich durch die Art der Verdünnung Flüssigkeiten, die sich äußerlich und auch in ihrem biologischen Verhalten voneinander unterscheiden. Rasch verdünnte Extrakte sind klar oder zeigen eine gleichmäßige Emulsion; dabei ist eine antikomplementäre Wirkung in den angewendeten Dosen nicht wahrzunehmen. Fraktioniert hergestellte Lösungen bilden dagegen eine milchige Trübung, oft auch einen Niederschlag, wobei eine deutliche Hemmung der Hämolyse zum Vorschein kommt. Auch die Ausflußöffnung der Pipette ist in Rechnung zu stellen. So kann es vorkommen, daß ein und dasselbe Serum einmal negativ, das andere Mal positiv reagiert, je nachdem der Extrakt rasch oder fraktioniert verdünnt wurde. Es muß daher eine absolute Gleichmäßigkeit in der Technik gefordert werden, wenn man einwandfreie Resultate erzielen will.

Um die Güte und Brauchbarkeit der H.-R. zu prüfen, legten wir auf die Untersuchung von Nichtluetikermaterial großes Gewicht. Die dabei erhaltenen positiven Ergebnisse (5,3%) fordern dringend auf, die größere Reaktionsbreite aktiver Sera durch Inaktivieren einzuengen, wobei es zu einer Schwächung der reagierenden Faktoren und zu einer Destruktion des natürlichen Komplementes kommt, das nach diesem Prozesse nur in wenigen Fällen in geringer Menge nachweisbar erhalten bleibt. *Noguchis* Versuche ergaben ein proportionales Verhältnis im Sinne einer Verminderung der Reaktionsfähigkeit bei Erwärmung. Bei einer Temperatur von 55° wird bereits nach 5 Minuten eine große Abnahme der Reaktionsfähigkeit beobachtet, die bei weiterer Wärmeeinwirkung noch zunimmt. *Thomsen* und *Boas*, die von einer „Thermoresistenz" der bei der WaR. wirksamen Körper sprechen, fanden, daß Sera von tuberkulösen Individuen, von Leprösen, von Nephritikern, Scharlach- und und Carcinomfällen aktiv positiv, inaktiv negativ reagierten und führen dieses Verhalten auf eine verschiedene „Thermoresistenz" zurück. Auch *Stilling* kommt zu dem Schlusse, daß schon eine kurze Inaktivierungsdauer eine Herabsetzung der Reaktionsstärke herbeiführt und die Gefahr unspezifischer Reaktionen bereits durch 5 Minuten langes Inaktivieren beseitigt wird.

Es sei an dieser Stelle auch auf den alkoholischen Extrakt resp. bei der H.-R. auch auf die in der NaCl-Lösung enthaltene Alkoholmenge hingewiesen, die beide den physikalischen Zustand des Mediums richtunggebend beeinflussen und sowohl chemisch als auch physikalisch sehr wirksame Faktoren darstellen. *Browning*, *Dunlop* und *Kennaway* sehen bei Verwendung aktiver Sera im Alkoholgehalt der Extrakte die Ursache



unspezifischer Komplementbindung. Manche Aktivsera ergeben auf bloßen Zusatz von Alkohol positive Reaktionen, ohne daß die zugesetzte Alkoholmenge das übliche Maß zu übersteigen braucht. Derselbe Versuch mit Inaktivserum zeigt dagegen stets Hämolyse. *C. Stern* betont die schädigende Wirkung des Alkohols auf das Komplement. Seine Beobachtungen, die im Einklang mit *Schatiloff* und *Isabolinsky* stehen, ergaben, daß man die Schädigung dadurch möglichst herabsetzen kann, wenn man zuerst den alkoholischen Extrakt und zuletzt das Komplement zufügt, wobei letzteres in eine stärker verdünnte alkoholische Lösung kommt. Allerdings ein Verfahren, das bei der H.-R. nicht angewendet werden kann.

Bezüglich der WaR. hebt *Hecht* selbst hervor, daß bei einstündigem Digerieren von Patientenserum mit Extrakt vor dem Komplementzusatz die WaR. weniger stark positiv ist als beim sofortigen Mischen aller 3 Bestandteile. Auch *Neukirch* spricht von einer mit der Zeit abnehmenden antikomplementären Kraft des Extrakt-Serumgemisches; diese Abnahme ist in der Wärme stärker als in der Kälte.

So erwünscht auch eine größere Zahl positiver Befunde bei gesicherter Luesanamnese wäre, dürfen wir dabei nicht vergessen, daß wir mit unseren derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln und in der eingeschlagenen Richtung vorläufig kaum in der Lage sein werden, die positiven Resultate zu vermehren, ohne dabei die für Lues charakteristische Zone zu verlassen. Wir haben wohl schon die Höchstleistung und das Optimum bei der WaR. erreicht, wenn wir bei genauester Auswertung aller Faktoren die höchst zulässigen Titer bei Gegenwart von entsprechendem Kontrollmaterial in den Hauptversuch einbringen. Der Nachweis jedoch, ob nicht etwa der Extrakt allein Hemmung zeigt, läßt sich bei der H.-R. nicht erbringen. Es ist unter allen Umständen wichtig, jedesmal eine Extraktkontrolle einzusetzen, selbst dann, wenn der Extrakt noch so genau austitriert wurde. In ihr sehen wir die Möglichkeit, unerwünschte Komplikationen seitens des Extraktes zu erkennen und fernzuhalten.

Wir legen nicht auf einen höheren Prozentsatz positiver Befunde Wert, sondern vielmehr darauf, daß wir mit größtmöglichster Sicherheit bei einer positiven Reaktion Lues annehmen können. Dies gelingt uns bei Anwendung der H.-R. keineswegs, wie wir aus den Untersuchungen von Nichtluetikern entnehmen können.

Zum Schluß können wir auf Grund obiger vergleichenden Untersuchungen folgende Leitsätze aufstellen:

Jede der angeführten Seroreaktionen hat ihr eigenes und vorteilhaftes Wirkungsgebiet:

Im Primärstadium der Syphilis soll nach vorangegangenem Spirochätennachweis die *Kaup*sche Modifikation zur Anwendung gelangen.





weil sie als erste Seroreaktion positiv wird und unter der Behandlung am längsten positiv bleibt.

Bei sekundärer, tertiärer und Metalues kann sowohl im aktiven als auch im inaktiven Zustande gearbeitet werden; daneben soll als Ergänzungsreaktion die S.-G.-R. herangezogen werden.

In Latenzfällen haben dieselben Untersuchungsmethoden wie bei florider Lues Geltung; dabei soll besonders der S.-G.-R. erhöhte Beachtung geschenkt werden, da sie mit guten Extrakten mehr positive Resultate gibt als die WaR. In diesem Abschnitte der Lues hat auch die H.-R. ihr Wirkungsgebiet entweder als originale Reaktion oder in der Form, wie sie *Gradwohl*, *Ronchese* oder *Levaditi* ausgebaut haben. Säuglingssera sowie ältere Blutproben sind von den Untersuchungen im Aktivzustande auszuschließen. Die H.-R. kann auch als Kontrolle über den Erfolg der antiluetischen Kur orientieren.

In diagnostischen Fällen kommt nur die WaR., als solche in Betracht; bei unserem Material hat sich auch die S.-G.-R. brauchbar erwiesen und kann auch hier als Ergänzungsmethode vorgeschlagen werden.

Literatur.

Bauer, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 17. — *Blumenthal*, Dermatol. Zeitschr. **25**. 1918. — *Boas*, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 9. — *Brinkmann*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **87**. — *Browning*, *Dunlop* und *Kennaway*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **25**. — *Bruck*, Verlag von Springer, 1908. — *Burzi*, ref. Dermatol. Zeitschr. **21**. — *Cori* und *Radnitz*, Z. f. I. **29**. — *Desmouliere*, Presse med. 1913. — *Ehrmann* und *Stern*, Berl. klin. Wochenschrift 1910, Nr. 7. — *Gradwohl*, zit. nach *Hecht*. — *Gross* und *Volk*, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 44. — *Gross*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136**. — *Graetz*, Z. f. I. **31**. — *Hecht*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 50; Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 10; Z. f. I. **5**; Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 13; Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 8; Z. f. I. **24**. — *Jakobovics*, Orvosi hetilap 1913, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. — *Kaup*, Verl. Oldenbourg 1917. — *Keining*, Dermatol. Zeitschr. 1920. — *Kiss*, Z. f. I. **4**. — *Lacapère*, Ann. de malad. vénér. 1916. — *Levaditi*, zit. nach *Hecht*. — *Levaditi* und *Latapie*, zit. nach *Hecht*. — *Mandelbaum*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 29. — *Meirowsky*, Berl. klin. Wochenschr. 1909. — *Neukirch*, Z. f. I. **29**. — *Noguchi*, Z. f. I. 1910. — *Radaeli*, ref. Z. f. H. u. G. **4**. — *Ronchese*, zit. nach *Hecht*. — *Rubinstein*, Presse med. 1919. — *Sachs* und *Altmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 4. — *Sachs* und *Rondoni*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 44. — *Schatiloff* und *Isabolinsky*, Z. f. I. **1**. — *Schwab*, Z. f. I. **32**. — *Stern, M.*, Z. f. I. **1**, 32. — *Stern, C.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24. — *Stilling*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 11. — *Thomsen* und *Boas*, Z. f. I. 1911. — *Thomas* und *Ivy*, ref. Dermatol. Zeitschr. 1914.



(Aus der dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses und aus der chemischen Abteilung des Instituts „Robert Koch“ in Berlin.)

Über den Arsengehalt von Blut und Harn nach intravenöser Einspritzung verschiedener Salvarsanpräparate und seine Beziehung zu den Salvarsanschädigungen.

Von

Wilhelm Wechselmann, Georg Lockemann und **Werner Ulrich.**

(Eingegangen am 24. Juli 1922.)

A. Chemischer Teil.

I. Einleitung.

Vor einigen Jahren hat der eine von uns über die mit mehreren Mitarbeitern ausgeführten Versuche berichtet[1]), die sich mit der Arsenausscheidung durch den menschlichen Harn nach Einspritzung verschiedener Arsenikalien beschäftigten. Es waren Fälle untersucht worden, bei denen eine Behandlung mit folgenden Heilmitteln stattgefunden hatte: Atoxyl, Arsacetin, Arsenophenylglycin, Salvarsan und Neosalvarsan.

Der Stärke und Schnelligkeit der Arsenausscheidung nach hatten sich die genannten Arsenikalien in zwei Hauptgruppen einteilen lassen: in die Atoxylgruppe (Atoxyl und Arsacetin) und in die Salvarsangruppe (Arsenophenylglycin, Salvarsan und Neosalvarsan). Während bei der ersten Gruppe das Arsen in den ersten beiden Tagen nach der Einspritzung bereits zum weitaus größten Teile durch den Harn wieder ausgeschieden wurde, zog sich bei der zweiten Gruppe die Arsenausscheidung sehr in die Länge. Bei Arsenophenylglycin war die Ausscheidung nach 9 Wochen noch nicht beendet. Bei Salvarsan, intramuskulär eingespritzt, wurde noch 5 Wochen lang Arsen im Harn gefunden, subcutan noch $13^1/_2$ Wochen, intravenös noch 13 Wochen. Bei Frauen schien im allgemeinen die Arsenausscheidung länger zu dauern als bei Männern.

Im Laufe der letzten Jahre sind von verschiedenen anderen Seiten zahlreiche Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Arsens bei Tier und Mensch gemacht worden. Diejenigen Arbeiten, die sich mit der Arsenausscheidung beim Menschen nach Behandlung mit Salvarsan und dessen Abkömmlingen befassen, haben wir (ohne den Anspruch auf Vollständigkeit) in dem am Schluß der Arbeit aufgeführten Literaturverzeichnis unter Nr. 2—21 zusammengestellt.



Die Ergebnisse all dieser Untersuchungen sind recht verschieden. Das hat wohl nicht immer in den tatsächlichen Ausscheidungsverhältnissen, sondern zu nicht geringem Teil auch in der Arbeitsweise und in der verschiedenen Empfindlichkeit der angewendeten Untersuchungsverfahren seinen Grund.

Die von den einzelnen Untersuchern gemachten Angaben lassen sich also nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. Jedenfalls geht aber im allgemeinen so viel daraus hervor, daß die Hauptausscheidung des Arsens durch den Harn stattfindet und die durch den Kot demgegenüber ganz zurücktritt. Vielfach kommen die Untersucher zu der Anschauung, daß das Arsen großenteils in bestimmten Organen abgelagert und dann stoßweise in den Kreislauf freigegeben wird, wodurch die Schwankungen in den Ausscheidungsverhältnissen, die innerhalb desselben untersuchten Falles auftreten, zu erklären wären.

Über den Arsengehalt der einzelnen *Organe* sind naturgemäß vorwiegend Versuche an Tieren ausgeführt. Aber auch über das im Blute zurückgehaltene Arsen sind die Versuche am Menschen nicht so zahlreich wie die Harnuntersuchungen. Man nahm wohl allgemein an, daß sich Arsen und seine Verbindungen nicht lange im kreisenden Blute halten können.

So äußert z. B. *Kochmann*[22]) die Ansicht, alle, auch die organischen Arsenverbindungen seien schon wenige Minuten nach der Einspritzung gänzlich aus dem Blute verschwunden. Bei näherer Prüfung der Verhältnisse zeigte sich jedoch ein wesentlich anderes Bild.

G. Stümpke und *P. Siegfried*[5]) fanden mit Hilfe der *Gutzeit*schen Probe noch 1—2 Tage nach intravenöser oder intramuskulärer Einspritzung von Salvarsan Spuren von Arsen im Blut; wegen der verhältnismäßig geringen Menge der untersuchten Blutproben (20 ccm) wollen sie aber keine weitergehenden Schlüsse daraus ziehen. *W. Fischer* und *F. Zernick*[7]) berichten von Blutuntersuchungen, die in der chemischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses unter Leitung von *Loeb* ausgeführt wurden und in einzelnen Fällen sogar noch 6, 8, ja 14 Monate nach der Einspritzung positiv ausfielen, während andere Proben auch nach 11, 12 und 14 Monaten arsenfrei waren.

In krassem Gegensatz hierzu konnte *J. Abelin*[23]) mit Hilfe einer charakteristischen Farbenreaktion (Diazotierung des Salvarsans und Kupplung mit Resorcin in alkalischer Lösung zu einem roten Farbstoff) nur bis zu 1 Stunde nach intravenöser Einspritzung das Salvarsan im Blute deutlich nachweisen. Nach $1^1/_2$ Stunden war die Probe bereits zweifelhaft, und nach $2^1/_2$ Stunden trat sie überhaupt nicht mehr auf. Da diese Reaktion eigentlich nur für die aromatische Aminoverbindung charakteristisch ist, so kann sie über An- oder Abwesenheit von Arsen selbst gar nichts aussagen; denn dieses kann bereits von dem Benzolkern des Salvarsans abgetrennt sein und frei im Blute kreisen. Sehr eingehend hat dann *E. Boecker*[24]) mit Hilfe dieser *Abelin*schen Probe und der Farbenreaktion nach *Ehrlich-Bertheim* (Orangefärbung mit alkoholisch-salzsaurer Lösung von p-Dimethylamidobenzaldehyd) den Salvarsangehalt des Blutes untersucht. Die Empfindlichkeit der *Abelin*schen Probe konnte *Boecker* durch zweckmäßige Ausführungsänderung (Ringreaktion) bis auf 1 : 900 000 und unter besonders günstigen Bedingungen bis auf 1 : 1 500 000 steigern, während *Abelin* selbst für seine Reaktion eine Emp-



findlichkeit von 1 : 100 000 angibt. Mit der Reaktion von *Ehrlich-Bertheim* konnte *Boecker* das Salvarsan noch in einer Verdünnung von 1 : 150 000 nachweisen. Durch Bestimmung der Nachweisungsgrenze mit diesen Reaktionen führte *Boecker* quantitative Bestimmungen aus, die folgendes Ergebnis hatten: Bei intravenös behandelten Menschen waren nach 2 Stunden meistens noch recht beträchtliche Mengen Salvarsan im Blute nachzuweisen, im Durchschnitt $^1/_6$ der eingespritzten Menge; die Werte schwanken zwischen $^3/_4$ und $^1/_{20}$. Nach 24 Stunden war das Ergebnis in 4 untersuchten Fällen negativ, in einem 5. Falle war dagegen nach 48 Stunden noch $^1/_{65}$ des zugeführten Salvarsans vorhanden.

K. Ullmann[13]) untersuchte Serum und Blutkuchen getrennt und fand im letzteren bedeutend weniger Arsen (*Marsh*scher Apparat). *Strzyzowski* und *Bourget*[17]) stellten 1, 2 und 5 Stunden nach der Einspritzung Arsen im Blute fest, dagegen erwiesen sich nach 24 Stunden 10 ccm Blut völlig arsenfrei.

H. Engleson[19]) hat sehr genaue quantitative Bestimmungen ausgeführt, indem er einzelne Proben von je 5 ccm Blut untersuchte und das Arsen mikrotitrimetrisch ermittelte. Nach Zerstörung der organischen Stoffe mit Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure und entsprechender weiterer Behandlung destillierte er das Arsen als Chlorür ab und titrierte es mit Kaliumbromatlösung. Er fand an den Einspritzungstagen selbst in je 5 ccm Blut Arsenmengen zwischen 0,002 und 0,018 mg. Nach 7 Einspritzungen von insgesamt 1,2 g Silbersalvarsan waren in 5 ccm Blut am Tage der letzten Einspritzung 0,002 mg Arsen, 27 Tage später 0,012 mg, am 34. Tage 0,033 mg, am 43. Tage 0,035 mg Arsen nachzuweisen. Hier zeigte sich also die eigenartige Erscheinung, daß der Arsengehalt des Blutes noch wochenlang nach der Behandlung merklich zunimmt.

Bei der Verschiedenartigkeit der Arbeitsweisen der einzelnen Untersucher wird man die von ihnen erzielten Ergebnisse auch bei den Blutuntersuchungen nicht ohne weiteres miteinander vergleichen können, und noch viel weniger wird man wagen dürfen, die Arsenbefunde im Blut mit denen im Harn in Beziehung zu setzen. Und doch würde es sehr erwünscht sein, einen gewissen Aufschluß darüber zu erhalten, wie sich die Verhältnisse im menschlichen Organismus nach intravenöser Einführung der Arsenikalien gestalten, ob bei hohem Arsengehalt im Blute z. B. auch die Ausscheidung durch den Harn erheblich ist oder etwa umgekehrt. Es müßte also das Verhältnis des Arsengehalts des Blutes zu dem des Harns nach einheitlich, mit gleichmäßiger Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit arbeitendem Verfahren festgestellt werden. An einer größeren Anzahl von verschiedenen Fällen wäre zu prüfen, ob dieses Verhältnis immer eine gewisse Gleichmäßigkeit aufweist oder von Fall zu Fall je nach den individuellen Verhältnissen wechselt.

Dieser Aufgabe haben wir uns mit den vorliegenden Untersuchungen unterzogen. Bei der Ausführung der Versuche, die sich im ganzen über 2 Jahre erstreckte, wurden wir aufs beste von der technischen Assistentin *Helene Friedel* unterstützt.

II. Untersuchungsverfahren.

Bei den außerordentlich kleinen Arsenmengen, deren Nachweis und Bestimmung in Harn und Blut hier in Frage kommen, kann nur ein Untersuchungsverfahren angewendet werden, das an Schärfe und Zuverlässigkeit den größten Anforderungen genügt. Bei der Arsenbestim-



mung im Harn wird die Aufgabe dadurch erleichtert, daß für die Untersuchungen größere Mengen (gesamter Tagesharn) zur Verfügung stehen. Beim Blut dagegen muß man sich naturgemäß auf wenige Kubikzentimeter beschränken und von den hierin gefundenen geringen Arsenmengen auf die im Gesamtblute vorhandene Menge schließen. Jeder Versuchsfehler wird auf die Weise außerordentlich vergrößert, etwa 100- bis 300fach. Wenn auch die hier in Betracht kommenden Mengen für die im allgemeinen üblichen Verfahren bereits an der Grenze der Nachweisbarkeit oder darunter liegen, so lassen sie sich doch bei entsprechender Vorsicht noch quantitativ schätzen.

Die erste Vorbedingung für derartige Untersuchungen ist natürlich, daß für sämtliche Versuche nur völlig arsenfreie Chemikalien verwendet werden. Ist dieses der Fall, dann läßt sich mit Hilfe des zur höchsten Empfindlichkeit gesteigerten *Marsh*schen Verfahrens bei sorgfältiger Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln die kleinste Spur Arsen, bis zu 0,0001 mg = 0,1 mmg (Milliogramm) As, zuverlässig nachweisen. Wenn wir uns auch mit der Grenze von 1 mmg As begnügen, so ist es immerhin noch möglich, bei Untersuchung von 500 ccm Harn 1 Teil Arsen in 500 000 000 Teilen Harn und bei Untersuchung von 10—20 ccm Blut 1 Teil Arsen in 10—20 000 000 Teilen Blut nachzuweisen. Wir verfuhren im allgemeinen in derselben Weise, wie es der eine von uns vor mehreren Jahren ausführlich beschrieben hat[25]) Hier mögen folgende kurze Angaben darüber genügen.

1. *Die erforderlichen Chemikalien.*

Für die *Zerstörung der organischen Stoffe* sind *Schwefelsäure*, rauchende *Salpetersäure* und die *Nitrate* von *Natrium* und *Kalium* erforderlich. Es wurden die besten *Kahlbaum*schen Präparate verwendet und diese noch einer Reinigung unterworfen. Diese geschah bei den Säuren durch Destillation. Die *Schwefelsäure* wurde aus einem Jenaer Glaskolben destilliert, die *Salpetersäure* unter Zusatz von 10% Schwefelsäure zweimal aus einer Porzellanretorte. Bei der genauen Prüfung erwiesen sich dann 25 ccm Schwefelsäure und 50 ccm Salpetersäure als völlig arsenfrei. Eine Mischung von 9 Teilen rauchender Salpetersäure und 1 Teil Schwefelsäure ist das *Säuregemisch*.*)

Für die *Abscheidung des Arsens* aus neutralen Lösungen benutzten wir eine *Eisen-* und eine *Ammoniak*lösung, die wir ebenfalls erst besonders reinigten. Der für die Eisenlösung zur Verwendung kommende Eisenammoniakalaun ($FeNH_4(SO_4)_2$, $12H_2O$) wurde durch mehrmaliges Umkrystallisieren gereinigt. 225 g davon mit Wasser auf 1 Liter gelöst,

*) *Anmerkung während der Korrektur:* Inzwischen ist in der Zeitschr. f. angewandte Chemie **35**, S. 357 (1922) eine Abhandlung von *G. Lockemann* über die Darstellung arsenfreier Chemikalien erschienen.

stellt die fertige Eisenlösung dar, von der 1 ccm 50 mg $Fe(OH)_3$ entspricht. Die Ammoniaklösung, durch Verdünnen von 10prozentigem Ammoniak auf 2,5prozentiges (=1,4—1,5 n.) wird mit frisch gefälltem Eisenhydroxyd geschüttelt und in einer Flasche über Eisenhydroxyd aufbewahrt. In dieser Lösungsstärke sind die beiden Lösungen einander äquivalent.

Die *Alkalinitrate* werden nun mit Hilfe dieser Eisen- und Ammoniaklösungen ebenfalls von den letzten Spuren Arsen befreit, die auch in den reinsten Präparaten noch zu finden sind. Die wäßrigen Nitratlösungen werden mit einer bestimmten Menge Eisenlösung versetzt und das Eisen unter Kühlung mit Eis durch Zusatz der gleichen Menge Ammoniaklösung unter Umrühren ausgefällt. Bei besonders unreinen Präparaten ist die Fällung zu wiederholen, bis der letzte Eisenniederschlag sich als arsenfrei erweist. Die gereinigten Nitratlösungen so gemischt, daß gleiche Mengen Natrium- und Kaliumnitrat in der Mischung enthalten sind, werden entweder ohne weiteres gleich so benutzt, oder jede Lösung wird für sich zum Krystallisieren eingedampft, und man benutzt ein Gemisch gleicher Teile der trockenen Salze, das sogenannte *Salpetergemisch*.

2. *Zerstörung der organischen Bestandteile.*

a) *Blut.* Bei der Verarbeitung von 10—15 ccm Blut verfährt man folgendermaßen: Die Blutprobe wird in einer Porzellanschale nach Zusatz einer Lösung von 10 g *Salpetergemisch* unter wiederholtem Umrühren, da sich immer wieder eine Eiweißdecke bildet, eingedampft. Bevor der Rückstand ganz trocken geworden ist, wird wieder tropfenweise mit *Säuregemisch* (im ganzen 8 ccm) behandelt. Der trockene Rückstand wird unter Zusatz von im ganzen 6 g *Salpetergemisch* in einer Platinschale über der Flamme eines Drehbrenners[26]) bei gelinder Hitze zum Schmelzen erhitzt. Die eingetragenen Massen färben sich unter Aufblähen dunkel und veraschen allmählich. Zwischendurch wird noch etwas Salpetergemisch hinzugefügt (im ganzen ungefähr 10 g), bis schließlich alle organischen Stoffe zerstört sind und die ganze Schmelzmasse weiß geworden ist.

Dabei scheidet sich das Eisen des Hämoglobins in dem unteren Teil der Schmelze als rotes Oxyd ab.

b) *Harn.* Für unsere Untersuchungen haben wir meist 500 ccm Harn in Arbeit genommen und diese folgendermaßen behandelt: Mit 16 g Salpetergemisch wurde der Harn nach und nach in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und dann tropfenweise mit im ganzen 10 ccm *Säuregemisch* behandelt. Der gelbbraune Rückstand wurde in kleinen Mengen in eine Platinschale eingetragen und unter weiterem Zusatz von Salpetergemisch ebenso geschmolzen wie unter a) beschrieben.



3. *Fällung des Arsens.*

Der Schmelzrückstand wird in 20 proz. *Schwefelsäure* (30 ccm für Harn, 20 ccm für Blut) gelöst und im Becherglase über freier Flamme erhitzt, bis alle aus den beim Schmelzen entstandenen Carbonaten und Nitriten entwickelten Gase ausgetrieben sind. Nach dem Erkalten wird mit *Ammoniak* vorsichtig bis zur schwach alkalischen Reaktion (Lackmuspapier oder 1 Tropfen Methylorange) versetzt und durch Einsetzen in Eis gekühlt. Das in dieser Lösung als arsensaures Salz enthaltene Arsen wird nun durch Adsorption mit Eisenhydroxyd gefällt. Meist genügen zwei hintereinander ausgeführte Fällungen, um alles Arsen aus der Lösung zu entfernen. Beim Harn nimmt man zweckmäßig für die erste Fällung je 25, für die zweite Fällung je 15 ccm *Eisen-* und *Ammoniaklösung*; beim Blut genügen je 20 und 10 ccm. Nötigenfalls macht man noch dritte Fällungen mit je 5 oder 10 ccm. Die Eisenfällungen werden auf Faltenfilter abfiltriert und mit destilliertem Wasser ausgewaschen, bis ein Tropfen des Waschwassers mit *Diphenylamin-Schwefelsäure* keine Blaufärbung mehr gibt, d. h. bis alles Nitrat ausgewaschen ist; dieses würde bei der *Marsh*schen Probe störend wirken. Die Waschwässer werden durch Abdampfen eingeengt und mit den Hauptfiltraten wieder vereinigt.

4. *Nachweis des Arsens im Marshschen Apparat.*

Die ausgewaschenen *Eisenhydroxydniederschläge* werden auf dem Filter durch wiederholtes Aufgießen von heißer 20 proz. *Schwefelsäure* gelöst, und die Lösung wird mit der gleichen Säure auf eine bestimmte Raummenge (25, 50 oder 100 ccm) aufgefüllt. Von den auf diese Weise erhaltenen arsenhaltigen Eisenlösungen bringt man nun eine bestimmte, abgemessene Menge in den *Marshschen Apparat*. Bezüglich der Form und Herrichtung des Apparates, dessen Empfindlichkeit bis auf 0,1 mmg gesteigert ist, muß auf die frühere ausführliche Veröffentlichung[27]) verwiesen werden. Es sei nur kurz erwähnt, daß dabei für die Gasentwicklung verkupfertes Zink und verdünnte Schwefelsäure, zum Trocknen des Gases unter völliger Vermeidung von Watte oder Glaswollebäuschchen krystallisiertes Calciumchlorid verwendet, die Stelle des Arsenspiegels mit feuchtem Baumwollfaden gekühlt wird. Nachdem sich zu Beginn des Versuches alles als einwandfrei erwiesen hat (nach etwa halbstündigem Erhitzen der Glühröhre kein Anflug von einem Arsenspiegel), bringt man zunächst $^1/_{10}$ der zu untersuchenden Eisenlösung durch den Hahntrichter in das Entwicklungsgefäß und läßt nun unter Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln die Entwicklung 2 Stunden lang gehen. Der erhaltene *Arsenspiegel* wird mit einer Reihe von Normalspiegeln verglichen, die mit 1—20 mmg As hergestellt sind. Solche Normalspiegel halten sich, wenn die Röhren nach Einbringung von etwas Phosphorpentoxyd zugeschmolzen werden, jahrelang unverändert.



Nach dieser ersten Arsenprobe, die zunächst nur einen ungefähren Anhalt über den Arsengehalt geben soll, macht man nun mehrere andere mit genau abgemessenen Mengen; und zwar wählt man diese so groß, daß der Arsenspiegel möglichst unter 12 mmg liegt, da man diese Größen am besten abschätzen kann. Von den durch Umrechnung auf das Ganze erhaltenen Werten nimmt man das Mittel, und durch Zusammenzählen der in den einzelnen Eisenfällungen gefundenen Arsenmengen erhält man die in der untersuchten Probe enthaltene Gesamtmenge Arsen.

Auch wenn sämtliche für die Untersuchung zu verwendenden Chemikalien als arsenfrei befunden wurden, muß man mit arsenfreiem Harn und Blut zuvörders sogenannte *blinde Versuche* ausführen, einerseits um zu prüfen, ob auch beim Zusammentreffen der verschiedenen Chemikalien das Gesamtergebnis negativ ist, andererseits um zu beweisen, daß nach Zusatz bestimmter Arsenmengen zu den Harn- und Blutproben zum Schluß auch tatsächlich die zugesetzte Menge wieder nachgewiesen wird. Diese Vorsichtsmaßregeln haben wir bei unseren Versuchen selbstverständlich auch befolgt. Die verwendeten Chemikalien erwiesen sich in den doppelten Mengen, als bei den einzelnen Untersuchungsproben zur Verwendung kamen, als völlig arsenfrei, und die absichtlich zugesetzten Arsenmengen (zwischen 2 und 1000 mmg As) konnten mit einer Fehlergrenze von 5—10% wieder gefunden werden.

III. Die verwendeten Arsenikalien und ihr Arsengehalt.

Die Kranken, deren Harn- und Blutproben zur Untersuchung kamen, waren mit folgenden Arsenikalien intravenös behandelt worden:

I. Natrium-Salvarsan,
II. Neo-Salvarsan,
III. Sulfoxylat-Salvarsan,
IV. Silber-Salvarsan,
V. Neo-Silber-Salvarsan.

Von jedem dieser Mittel wurde in 2—3 Proben der Arsengehalt bestimmt. Die genau abgewogenen Proben wurden mit etwas rauchender Salpetersäure im zugeschmolzenen Bombenrohr einige Stunden auf 250—300° erhitzt, das dadurch in Arsensäure übergeführte Arsen in der gewöhnlichen Weise als Magnesiumammoniumphosphat gefällt und als Magnesiumpyrophosphat gewogen. Dabei ergaben sich folgende Durchschnittswerte für den Arsengehalt: I. Natrium-Salvarsan 28,9%, II. Neo-Salvarsan 17,7%, III. Sulfoxylat-Salvarsan 16,0%, IV. Silber-Salvarsan 21,4%, V. Neo-Silber-Salvarsan 17,5%. Diese Werte wurden für die Berechnung der eingespritzten Arsenmengen zugrunde gelegt.

IV. Die eigentlichen Versuche.

In der vorhin beschriebenen Weise haben wir eine größere Anzahl Blut- und Harnproben von (zumeist weiblichen) Personen, die mit Sal-



varsan-Präparaten behandelt waren, untersucht. In einzelnen Fällen war es möglich, von derselben Person bei einmaliger oder mehrmaliger Einspritzung zu verschiedenen Zeiten Proben zu erhalten. Da die Untersuchung des Arsengehalts von Harn allein für die hier in Betracht kommende Fragestellung keine Schlußfolgerungen gestattet, haben wir in den Tabellen lediglich diejenigen Fälle aufgeführt, in denen auch Blutproben untersucht werden konnten. Die drei Tabellen enthalten die Untersuchungsergebnisse von 68 Blut- und 63 Harnproben, die von 51 verschiedenen Personen stammen.

Tab. I enthält die Untersuchungen nach *ein*maliger Einspritzung von a) Natriumsalvarsan (3), b) Sulfoxylat (2), c) Silbersalvarsan (4), d) Neosilbersalvarsan (3).

In *Tab. II* sind die Ergebnisse nach *mehr*maligen Einspritzungen mit *demselben* Präparat aufgeführt: e) Natriumsalvarsan (4), f) Neosalvarsan (7), g) Sulfoxylat (2), h) Silbersalvarsan (3), i) Neosilbersalvarsan (18).

Tab. III bringt die Fälle von *mehr*maligen Einspritzungen mit *verschiedenen* Präparaten: k) Natriumsalvarsan + Neosalvarsan (10), l) Natriumsalvarsan + Sulfoxylat (2), m) Natriumsalvarsan + Silbersalvarsan (2), n) Natriumsalvarsan + Neosilbersalvarsan (3), o) Natriumsalvarsan + Neosalvarsan + Neosilbersalvarsan (5).

Die senkrechten Spalten der Tabellen führen die einzelnen Fälle auf und enthalten die Angaben über die jeweils zusammengehörigen, d. h. von demselben Tage stammenden Blut- und Harnproben. Aus den in den einzelnen Proben gefundenen Arsenmengen haben wir dann die verschiedenen zahlenmäßigen Beziehungen berechnet, deren Bedeutung aus den Angaben am Anfang jeder Tabellenreihe hervorgeht. Die 25 wagerechten Reihen bedeuten nun im einzelnen folgendes:

Reihe 1: Nummer und Buchstabenbezeichnung der einzelnen Kranken = N. N. Sind von derselben Person mehrmals Harn- und Blutproben untersucht, so sind diese an verschiedenen Tagen nacheinander entnommenen Proben mit a, b, c usw. bezeichnet.

Reihe 2: Körpergewicht der Versuchspersonen in Kilogramm, soweit dieses festgestellt werden konnte, = G.

Reihe 3: Zahl der bis zur Probeentnahme gemachten Einspritzungen = n.

Reihe 4: Eingespritzte Menge Heilmittel in Gramm = S.

Reihe 5: Die in der eingespritzten Gesamtheilmittelmenge enthaltene Menge Arsen in Milligramm = E.

Reihe 6: Die in der letzten Einspritzung enthaltene Menge Arsen in Milligramm = e.

Die *Reihen* 7—14 enthalten die Angaben über die *Blut*proben.

Reihe 7: Die Gesamtblutmenge der Versuchsperson, berechnet aus dem Körpergewicht G, in Kilogramm = D = 0,05 G. Während man früher die Blutmenge des Menschen zu $^1/_{13}$ des Körpergewichts annahm, beträgt sie nach neueren Untersuchungen[28]) nur $^1/_{20}$ des Körpergewichts. In dieser Weise sind auch hier die Blutmengen berechnet = $^1/_{20}$ G = D. In den Fällen, wo das Körpergewicht nicht festgestellt war, haben wir als Durchschnittswert 2.6 kg Blut angenommen und durch Einklammern der Zahl dieses besonders bezeichnet.



Reihe 8: Die für die einzelne Untersuchung verwendete Blutmenge in Kubikzentimetern = d.

Reihe 9: Die nach der letzten Einspritzung bis zur Blutentnahme verstrichene Zeit = Z_b.

Reihe 10: Die in der untersuchten Blutmenge d gefundene Menge Arsen in Milligramm (mmg) = b.

Reihe 11: Die in 1 Million Gewichtsteilen Blut enthaltenen Gewichtsteile Arsen = b:d = β.

Reihe 12: Die im Gesamtblut D enthaltene Menge Arsen (berechnet) in Milligramm = $\beta \cdot D$ = B.

Reihe 13: Die Arsenmenge B berechnet als Prozent der gesamten eingespritzten Arsenmenge E = 100 B : E = $p_b(E)$.

Reihe 14: Die Arsenmenge B berechnet als Prozent der in der letzten Einspritzung enthaltenen Arsenmenge e = 100 B : e = $p_b(e)$.

Die *Reihen* 15—22 enthalten die Angaben über die *Harn*proben.

Reihe 15: Die während 24 Stunden gelassene Harnmenge (Tagesharnmenge) in Litern = C.

Reihe 16: Die für die einzelne Untersuchung verwendete Harnmenge (meist 500 ccm) in Kubikzentimetern = c.

Reihe 17: Die nach der letzten Einspritzung bis zum Harnlassen verstrichene Zeit = Z_a.

Reihe 18: Die in der untersuchten Harnmenge c gefundene Menge Arsen in Milligramm (mg) = a.

Reihe 19: Die in 1 Million Gewichtsteilen Harn enthaltenen Gewichtsteile Arsen = a:c = α.

Reihe 20: Die im Gesamtharn C enthaltene Menge Arsen (berechnet) in Milligramm = $\alpha \cdot C$ = A.

Reihe 21: Die Arsenmenge A berechnet als Prozent der gesamten eingespritzten Arsenmenge E = 100 A : E = $p_a(E)$.

Reihe 22: Die Arsenmenge A berechnet als Prozent der in der letzten Einspritzung enthaltenen Arsenmenge e = 100 A : e = $p_a(e)$.

Die *Reihen 23—25* enthalten noch Angaben über das Verhältnis des *Arsengehalts von Blut und Harn*, in verschiedener Weise berechnet.

Reihe 23: Verhältnis des Arsengehaltes vom Blut zu dem vom Harn = $\beta : \alpha$.

Reihe 24: Verhältnis der im Blut vorhandenen Gewichtsmenge Arsen zu der im Harn vorhandenen Gewichtsmenge = B : A.

Diese beiden Werte geben also das Ausscheidungsgefälle an.

Reihe 25: Die in einem Tage durch den Harn ausgeschiedene Arsenmenge berechnet als Prozent der im Harn und Blut insgesamt vorhandenen Arsenmenge = 100 A : (A + B) = $P_{(AB)}$.

Mehrere Reihen der Tabellen sind durch fetten Druck besonders hervorgehoben, da diese für die Bewertung der einzelnen Fälle in erster Linie wichtig sind. Es sind die Reihen 5 und 6 (eingespritzte Arsenmengen), 9 und 17 (Zeit nach der letzten Einspritzung), 13, 14 und 21, 22 (gefundene Arsenmengen, berechnet als Prozente der eingespritzten Mengen), 23 und 24 (Verhältnis des Arsens in Blut und Harn = Ausscheidungsgefälle) und 25 (ausgeschiedene Tagesarsenmenge als Prozent der in Blut und Harn enthaltenen Gesamtarsenmenge).

Die gewonnenen Ergebnisse werden nun im klinischen Teil dieser Arbeit näher besprochen werden.

Tabelle 1. Einmalige

			a. Natriumsalvarsan			b. Sulfoxylat	
Allgemeines	1.	Nummer und Name ($N N$)	(13[a]) D — g	(13[b]) D — g	(17) K — t	(7[a]) K — r	(7[b]) K — r
	2.	Körpergewicht (G)	56,2	56,2	?	53	53
	3.	Zahl der Einspritzungen (n)	1	1	1	1	1
	4.	Eingespritzte Menge Heilmittel in g (S)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	5. / 6.	Darin enthaltene Menge As in mg (E) / Die in der letzten Einspritzung enthaltene Menge As in mg (e)	87	87	87	48	48
Blut	7.	Gesamtblutmenge in kg $\left(D = \frac{1}{20} G\right)$	2,81	2,81	(2,6)	2,65	2,65
	8.	Untersuchte Blutprobe in ccm (d)	10	15	10	16	20
	9.	Entnommen — nach der letzten Einspritzung (Z_b)	1 Stde.	24 Stden.	6 Stden.	3 Tage	7 Tage
	10.	Darin gefunden As in mmg (b)	20	5	30	200	20
	11.	Gewichtsteile As in 1 Million Gewichtsteilen Blut $\left(\beta = \frac{b}{d}\right)$	2,0	0,33	3,0	12,5	1,0
	12.	Auf das Gesamtblut berechnet As in mg ($B = \beta \cdot D$)	5,6	0,9	7,8	33,1	2,7
	13. / 14.	% der eingespritzten Gesamt-Arsenmenge [$p_b(E) = 100\,B : E$] / % der zuletzt eingespritzten Arsenmenge [$p_b(e) = 100\,B : e$]	6,5	1,1	9,0	69,0	5,5
Harn	15.	Gesamte Harnmenge eines Tages in Litern (C)	0,40	1,00		2,50	1,75
	16.	Untersuchte Harnmenge in ccm (c)	400	500	—	500	500
	17.	Gelassen — nach der letzten Einspritzung (Z_a)	1 Stde.	(1-24) Std.	—	3 Tage	7 Tage
	18.	In c ccm Harn gefunden As in mmg (a)	60	150	—	1550	70
	19.	Gewichtsteile As in 1 Million Gewichtsteilen Harn $\left(\alpha = \frac{a}{c}\right)$	0,15	0,30	—	3,1	0,14
	20.	Auf den Gesamtharn berechnet As in mg ($A = \alpha \cdot C$)	0,06	0,30		7,95	0,25
	21. / 22.	% der gesamten eingespritzten As-Menge [$p_a(E) = 100\,A : E$] / % der zuletzt eingespritzten As-Menge [$p_a(e) = 100\,A : e$]	0,1	0,4	—	16,6	0,5
Verhältnis Blut zu Harn	23.	Verhältnis des Arsengehaltes in Blut und Harn ($\beta : \alpha$)	10 : 0,8	10 : 9,1		10 : 2,5	10 : 1,4
	24.	Verhältnis der in Blut und Harn enthaltenen Gesamtarsenmengen ($B : A$)	100 : 1,1	100 : 32,3	—	100 : 23,9	100 : 9,4
	25.	In einem Tage ausgeschiedene Arsenmenge als Prozent der Gesamt-Arsenmenge in Blut und Harn [$P_{(AB)} = 100\,A : (A + B)$]	1,1	24,4		19,2	8,6



Einspritzung.

c. Silbersalvarsan				d. Neosilbersalvarsan		
(4) M — r	(3) D — l	(5a) K — e	(5b) K — e	(28a) N — s	(29a) Kr — e	(30) B — r
46	44	59	59	57,0	?	?
1	1	1	1	1	1	1
0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
21	**64**	**64**	**64**	**53**	**53**	**53**
2,3	2,2	2,95	2,95	2,85	(2,6)	(2,6)
18	16	21	14	13	13	15
3 Tage	**3 Tage**	**3 Tage**	**7 Tage**	**8 Stden.**	**8 Stden.**	**8 Stden.**
100	160	70	30	6	15	20
5,5	10,0	3,3	2,1	0,46	1,15	1,33
12,7	22,0	19,7	6,2	1,3	3,0	3,5
60,2	**34,4**	**15,2**	**9,7**	**2,5**	**5,6**	**6,5**
1,10	1,44	7,30	2,25	0,97	1,02	0,77
500	500	500	500	500	500	500
3 Tage	**3 Tage**	**3 Tage**	**7 Tage**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**
240	500	130	150	700	70	200
0,48	1,0	0,26	0,30	1,40	0,14	0,40
0,58	1,77	0,19	0,68	1,36	0,14	0,31
2,5	**2,8**	**0,3**	**1,1**	**2,6**	**0,3**	**0,6**
10 : 0,9	**10 : 1,0**	**10 : 0,8**	**10 : 1,4**	**10 : 30,3**	**10 : 1,2**	**10 : 0,3**
100 : 4,2	**100 : 8,1**	**100 : 2,0**	**100 : 11,0**	**100 : 103,0**	**100 : 4,7**	**100 : 8,9**
4,0	**7,5**	**1,9**	**9,9**	**50,8**	**4,5**	**8,2**

Tabelle II. Mehrmalige Einspritzung

			e. Natriumsalvarsan				
Allgemeines	1.	Nummer und Name (NN)	(62) H–k	(51) Z–n	(58) L–r	(43) W–f	(6) S–m
	2.	Körpergewicht (G)	45	65,5	60	46	56,5
	3.	Zahl der Einspritzungen (n)	2	10	4	9	3
	4.	Eingespritzte Menge Heilmittel in g (S)	0,6	3,3	1,05	3,9	0,9
	5.	Darin enthaltene Menge As in mg (E)	174	957	303,5	1131	261
	6.	Die in der letzten Einspritzung enthaltene Menge As in mg (e)	87	87	43,4	87	87
Blut	7.	Gesamtblutmenge in kg $\left(D = \frac{1}{20} G\right)$	2,25	3,28	3,0	2,3	2,83
	8.	Untersuchte Blutprobe in ccm (d)	8	16	20	20	12
	9.	Entnommen — nach der letzten Einspritzung (Z_b)	8 Std.	8 Std.	24 Std.	24 Std.	4 Tage
	10.	Darin gefunden As in mmg (b)	30	35	150	10	0
	11.	Gewichtsteile As in 1 Million Gewichtsteilen Blut $\left(\beta = \frac{b}{d}\right)$	3,8	2,2	7,5	0,5	0
	12.	Auf das Gesamtblut berechnet As in mg $(B = \beta \cdot D)$	8,6	8,8	22,5	1,2	0
	13.	% der eingespritzten Gesamtarsenmenge $[p_b(E) = 100\ B : E]$	4,9	0,9	7,4	0,19	0
	14.	% der zuletzt eingespritzten Arsenmenge $[p_b(e) = 100\ B : e]$	9,8	9,6	51,9	1,3	0
Harn	15.	Gesamt-Harnmenge eines Tages in Litern (C)	2,85	2,10	2,10	1,25	1,77
	16.	Untersuchte Harnmenge in ccm (c)	500	500	500	500	500
	17.	Gelassen — nach der letzten Einspritzung (Z_a)	0–24 Std.	0–24 Std.	0–24 Std.	0–24 Std.	4 Tage
	18.	In c ccm Harn gefunden As in mmg (a)	60	150	105	50	200
	19.	Gewichtsteile As in 1 Million Gewichtsteilen Harn $\left(\alpha = \frac{a}{c}\right)$	0,12	0,30	0,21	0,10	0,40
	20.	Auf den Gesamtharn berechnet As in mg $(A = \alpha C)$	0,84	0,63	0,44	0,13	0,70
	21.	% der gesamten eingespritzten As-Menge $[p_a(E) = 100\ A : E]$	0,2	0,1	0,1	0,01	0,3
	22.	% der zuletzt eingespritzten As-Menge $[p_a(e) = 100\ A : e]$	0,4	0,7	1,4	0,2	0,8
Verhältnis Blut zu Harn	23.	Verhältnis des Arsengehaltes in Blut und Harn $(\beta : \alpha)$	10 : 0,3	10 : 1,4	10 : 0,3	10 : 2,0	—
	24.	Verhältnis der in Blut und Harn enthaltenen Gesamtarsenmengen $(B : A)$	100 : 4,0	100 : 7,6	100 : 1,8	100 : 11,4	—
	25.	In einem Tage ausgeschiedene Arsenmenge als Prozent der Gesamtarsenmenge in Blut und Harn $[P_{(AB)} = 100\ A : (A + B)]$	3,8	7,0	1,8	10,2	100,6



mit demselben Präparat.

f. Neosalvarsan							g. Sulfoxylat	
(50) F – e	(47) W – l	(45) D – t	(60) S – e	(49) C – l	(46a) H – n		(7c) K – r	(9) B – n
57	61	47	50	57	61,8		53	56
5	9	16	5	8	10		3	9
1,85	3,45	6,75	1,8	1,2	2,5		0,9	1,6
251	**642**	**1256**	**335**	**223**	**465**		**144**	**256**
28	**84**	**84**	**56**	**84**	**84**		**48**	**32**
2,85	3,05	2,85	2,50	2,85	3,09		2,65	2,80
20	18	7	13	19	6		12,5	12,5
8 Std.	**8 Std.**	**8 Std.**	**4 Tage**	**6 Tage**	**109 Tage**		**4 Tage**	**6 Tage**
30	90	20	50	15	20		70	60
1,5	5,0	2,9	3,8	0,8	3,3		5,6	5,0
4,3	15,3	6,8	9,5	2,3	10,2		14,6	14,0
1,7	**2,4**	**0,5**	**2,8**	**1,0**	**2,2**		**10,1**	**5,5**
15,3	**18,2**	**8,1**	**17,0**	**2,7**	**12,1**		**30,3**	**43,8**
3,60	1,90	—	1,30	0,80	—		1,55	1,55
500	500	—	500	500	—		500	500
0-24 Std.	**0-24 Std.**	—	**4 Tage**	**6 Tage**	—		**4 Tage**	**6 Tage**
200	300	—	250	220	—		350	150
0,40	0,60	—	0,50	0,44	—		0,70	0,80
1,44	1,14	—	0,65	0,85	—		1,09	0,47
0,6	**0,2**	—	**0,2**	**0,2**	—		**0,8**	**0,2**
5,1	**1,4**	—	**1,2**	**0,4**	—		**2,3**	**1,5**
10 : 2,6	**10 : 1,2**	—	**10 : 1,3**	**10 : 5,6**	—		**10 : 1,3**	**10 : 0,6**
100:37,0	**100 : 7,6**	—	**100 : 6,9**	**100:15,6**	—		**100 : 7,5**	**100 : 3,4**
27,0	**7,0**	—	**6,4**	**18,5**	—		**7,0**	**3,2**

Tabelle II

	h. Silbersalvarsan			i. Neosilbersalvarsan						
1. (NN)	(8^a) G – f	(8^b) G – f	(15) H – e	(22) W – i	(23) K – t	(24) Z – o	(25) R – l	(26) W – e	(27) P – e	(28^b) N – s
2. (G)	58	53	60	50,0	54,5	47,0	52,0	54,0	?	?
3. (n)	14	14	6	3	3	3	3	3	3	4
4. (S)	2,7	2,7	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
5. (E)	**578**	**578**	**235**	**175**	**175**	**175**	**175**	**175**	**175**	**175**
6. (e)	**32**	**32**	**43**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**70**	**53**
7. (D)	2,65	2,65	3,0	2,50	2,78	2,85	2,60	2,70	(2,6)	(2,6)
8. (d)	11	10,5	10	20	14	15	10	15	14	17
9. (Z_b)	**1 Tag**	**7 Tage**	**3 Tage**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**
10. (b)	60	0	0	40	120	8	20	20	20	10
11. (β)	5,5	0	0	2,0	8,6	0,5	2,0	1,3	1,4	0,6
12. (B)	14,6	0	0	5,0	38,6	1,2	5,2	3,6	3,6	1,5
13. $[p_b(E)]$	**2,5**	0	0	**2,9**	**22,1**	**0,7**	**3,0**	**2,1**	**2,1**	**0,9**
14. $[p_b(e)]$	**45,6**	0	0	**7,1**	**55,1**	**1,7**	**7,4**	**5,1**	**5,2**	**2,9**
15. (C)	2,21	1,47	0,95	1,79	1,06	2,47	2,25	1,07	0,96	0,82
16. (c)	500	500	950	500	500	500	500	500	500	500
17. (Z_a)	**1 Tag**	**7 Tage**	**3 Tage**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**
18. (a)	750	800	1250	800	450	400	60	1100	200	200
19. (α)	0,50	0,60	0,30	1,60	0,90	0,80	0,12	2,20	0,40	0,40
20. (A)	3,32	0,88	1,25	2,88	0,95	1,98	0,27	2,35	0,38	0,33
21. $[p_a(E)]$	**0,6**	**0,2**	**0,5**	**1,6**	**0,5**	**1,1**	**0,2**	**1,3**	**0,2**	**0,2**
22. $[p_a(e)]$	**10,4**	**2,8**	**2,9**	**4,1**	**1,4**	**2,8**	**0,4**	**3,4**	**0,5**	**0,6**
23. $(\beta : \alpha)$	**10 : 2,8**	–	–	**10 : 7,7**	**10 : 1,1**	**10 : 16,7**	**10 : 0,6**	**10 : 16,7**	**10 : 2,9**	**10 : 6,7**
24. $(B : A)$	**100:22,4**	—	–	**100:58,8**	**100 : 2,5**	**100:166,7**	**100 : 5,2**	**100:66,7**	**100:10,4**	**100:21,7**
25. $[P_{(AB)}]$	**18,5**	**100,0**	**100,0**	**37,0**	**2,4**	**62,5**	**4,9**	**40,0**	**9,4**	**17,9**

(Fortsetzung)

I. Neosilbersalvarsan										
(31[a]) F–n	(31[b]) F–n	(32[a]) W–k	(32[b]) W–k	(33) S–t	(34) S–i	(21[a]) T–e	(29[b]) Kr–e	(38) K–n	(39) B–g	(37[a]) J–e
?	?	?	?	?	?	?	?	?	53,0	?
6	9	7	10	8	11	5	8	8	8	15
2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	4,0	1,8	2,0	2,7	1,6	4,3
350	**525**	**350**	**525**	**525**	**700**	**315**	**350**	**473**	**280**	**753**
35	**35**	**53**	**70**	**70**	**88**	**70**	**35**	**35**	**53**	**70**
(2,6)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	(2,6)	2,65	(2,6)
13	15	15	10	14	14	15	14	19	20	15
8 Std.	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**8 Std.**	**20 Std.**	**24 Std.**	**11 Tage**	**13 Tage**	**14 Tage**
10	18	15	8	25	15	5	40	15	100	20
0,8	1,2	1,0	0,8	1,8	1,0	0,3	2,9	0,8	5,0	1,3
2,0	3,1	2,6	2,1	4,7	2,6	0,8	7,5	2,1	18,3	2,9
0,6	**0,6**	**0,7**	**0,4**	**0,9**	**0,4**	**0,3**	**2,2**	**0,4**	**4,8**	**0,4**
3,7	**8,9**	**4,9**	**3,0**	**6,6**	**3,0**	**1,1**	**21,5**	**5,6**	**25,1**	**4,1**
1,51	1,74	0,85	0,94	0,18	1,93	1,11	1,42	0,48	0,72	0,90
500	500	500	500	180	500	500	500	480	500	500
0-24 Std.	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**	**11 Tage**	**13 Tage**	**15 Tage**
80	500	200	1500	500	850	800	1500	60	75	80
0,16	1,00	0,40	3,00	2,78	0,70	0,60	3,00	0,13	0,15	0,06
0,24	1,74	0,34	2,82	0,50	1,35	0,67	4,26	0,06	0,11	0,05
0,10	**0,33**	**0,09**	**0,54**	**0,10**	**0,19**	**0,21**	**1,20**	**0,01**	**0,04**	**0,01**
0,7	**5,0**	**0,75**	**0,4**	**7,1**	**1,05**	**0,96**	**12,2**	**0,14**	**0,21**	**0,07**
10 : 2,1	**10 : 8,3**	**10 : 4,0**	**10 : 37,0**	**10 : 15,6**	**10 : 7,0**	**10 : 20,0**	**10 : 10,0**	**10 : 1,6**	**10 : 0,3**	**10 : 0,5**
100:12,1	**100:55,6**	**100:13,2**	**100:142,9**	**100:10,8**	**100:52,6**	**100:83,3**	**100:55,6**	**100 : 2,9**	**100 : 0,8**	**100 : 1,7**
10,8	**35,7**	**11,6**	**38,8**	**9,7**	**34,5**	**45,5**	**35,7**	**2,8**	**0,8**	**1,7**



Tabelle III. Mehrmalige Einspritzungen

			k. Natriumsalvarsan + Neosalvarsan					
Allgemeines	1.	Nummer und Name (*NN*)	(52) R – r	(48) S – z	(56) K – w	(42) R – t	(46^b) H – n	(46^c) H – n
	2.	Körpergewicht (*G*)	50	50,5	44	?	61,8	61,8
	3.	Zahl der Einspritzungen (*n*)	5	13	4	6	11	14
	4.	Eingespritzte Menge Heilmittel in g (*S*)	0,3 NeoS 1,05 NaS	0,9 NeoS 4,65 NaS	1,05 Neo S 0,3 Na S	0,15 Neo S 1,95 Na S	2,5 NeoS 0,3 Na S	2,65 Neo S 0,5 Na S
	5.	Darin enthaltene Menge As in mg (*E*)	361	1517	369	594	552	638
	6.	Die in der letzten Einspritzung enthaltene Menge As in mg (*e*)	56	84	87	28	87	58
Blut	7.	Gesamtblutmenge in kg $\left(D = \frac{1}{20} G\right)$	2,5	2,03	2,2	(2,6)	3,09	3,09
	8.	Untersuchte Blutprobe in ccm (*d*)	20	18	20	20	20	12
	9.	Entnommen — nach der letzten Einspritzung (Z_b)	3 Std.	3 Std.	3 Std.	24 Std.	2 Tage	1 Tag
	10.	Darin gefunden As in mmg (*b*)	40	40	20	15	90	150
	11.	Gewichtsteile As in 1 Million Gewichtsteilen Blut $\left(\beta = \frac{b}{d}\right)$	2,0	2,2	1,0	0,75	4,5	12,5
	12.	Auf das Gesamtblut berechnet As in mg ($B = \beta \cdot D$)	5,0	4,5	2,2	2,0	13,9	38,6
	13.	% der eingespritzten Gesamtarsenmenge [$p_b(E) = 100 B : E$]	1,4	0,3	0,6	0,3	2,5	6,0
	14.	% der zuletzt eingespritzten Arsenmenge [$p_b(e) = 100 B : e$]	8,9	5,3	2,5	7,0	16,0	66,6
Harn	15.	Gesamte Harnmenge eines Tages in Litern (*C*)	1,42	2,00	1,10	1,10	0,58	1,40
	16.	Untersuchte Harnmenge in ccm (*c*)	500	500	500	500	500	500
	17.	Gelassen – nach der letzten Einspritzung (Z_a)	0-24 Std.	0-24 Std.	0-24 Std.	0-24 Std.	2 Tage	1 Tag
	18.	In (*c*) ccm Harn gefunden As in mmg (*a*)	120	250	100	180	50	450
	19.	Gewichtsteile As in 1 Million Gewichtsteilen Harn $\left(\alpha = \frac{a}{c}\right)$	0,24	0,50	0,20	0,36	0,10	0,90
	20.	Auf den Gesamtharn berechnet As in mg ($A = \alpha C$)	0,34	1,00	0,22	0,40	0,58	1,26
	21.	% der gesamten eingespritzten As-Menge [$p_a(E) = 100 A : E$]	0,09	0,07	0,06	0,07	0,1	0,2
	22.	% der zuletzt eingespritzten As-Menge [$p_a(e) = 100 A : e$]	0,6	1,2	0,3	1,4	0,7	2,2
Verhältnis Blut zu Harn	23.	Verhältnis des Arsengehaltes in Blut und Harn ($\beta : \alpha$)	10 : 1,2	10 : 2,3	10 : 2,0	10 : 4,8	10 : 0,2	10 : 0,7
	24.	Verhältnis der in Blut und Harn enthaltenen Gesamtarsenmenge ($B : A$)	100 : 6,8	100 : 22,2	100 : 10,0	100 : 20,4	100 : 4,2	100 : 3,3
	25.	In einem Tage ausgeschiedene Arsenmenge als Prozent der Gesamt-Arsenmengen in Blut u. Harn [$P_{(AB)} = 100 A : (A + B)$]	6,4	18,2	9,1	16,9	4,0	3,2



mit verschiedenen Präparaten.

k. Natriumsalvarsan + Neosalvarsan				l. Natriumsalvars. + Sulfoxylat		m. Natriumsalvars. + Silbersalvars.	
(57) M–r	(54) G–e	(44) J–e	(55) S–k	(10) B–z	(12) E–n	(50) K–i	(16) L–g
59,5	69	?	46,5	54	?	40	66,5
3	4	5	16	15	8	12	9
0,3 NeoS 0,75 NaS	0,3 NeoS 0,9 Na S	0,8 NeoS 1,85 NaS	6,45 Neo S 0,3 Na S	0,6 Na S 2,4 Sulf	0,9 Na S 4,5 Sulf	0,6 Na S 1,85 SS	1,15 SS 0,65 NaS
273	**317**	**448**	**1287**	**566**	**981**	**570**	**434**
84	**87**	**56**	**84**	**32**	**32**	**87**	**87**
2,98	3,45	(2,6)	2,83	2,7	(2,6)	2,0	3,38
120	13	14	20	11	7	14	15
2 Tage	**2 Tage**	**4 Tage**	**6 Tage**	**7 Tage**	**8 Tage**	**24 Std.**	**22 Tage**
1250	40	15	40	15	0	40	0
10,2	3,1	1,0	2,0	1,4	0	2,9	0
30,4	10,7	2,6	4,7	3,8	0	5,8	0
11,1	**3,4**	**0,6**	**0,4**	**0,7**	0	**1,0**	0
36,2	**12,3**	**4,6**	**5,6**	**11,8**	0	**6,7**	0
0,68	0,80		2,10	2,35	0,55	1,90	0,98
500	500		500	500	500	500	500
2 Tage	**2 Tage**		**6 Tage**	**7 Tage**	**8 Tage**	**2 Tage**	**22 Tage**
1450	450	– –	140	80	200	125	30
2,90	0,90		0,28	0,16	0,40	0,25	0,06
1,97	0,72	– –	0,59	0,38	0,22	0,48	0,06
0,7	**0,2**	—	**0,05**	**0,07**	**0,02**	**0,09**	**0,01**
2,4	**0,8**	– –	**0,7**	**1,2**	**0,7**	**0,6**	**0,07**
10 : 2,9	**10 : 2,9**	—	**10 : 1,4**	**10 : 1,1**	– –	**10 : 0,9**	– –
100 : 6,5	**100 : 6,8**		**100:12,5**	**100:10,1**	—	**100 : 8,3**	—
6,1	**6,3**	—	**11,1**	**9,2**	**100,0**	**7,6**	**100,0**

Tabelle III (Fortsetzung).

	n. Natriumsalvarsan + Neosilbersalvarsan			o. Natriumsalvarsan + Neosalvarsan + Neosilbersalvarsan				
1. (*NN*)	(40) H e	(85[a]) B s	(21[b]) T e	(87[b]) J e	(35[b]) B s	(21[d]) T e	(21[e]) T e	(87[c]) J e
2. (*G*)	44	64	?	44	64	52	52	44
3. (*n*)	17	14	7	17	12	14	22	18
4. (*S*)	0,9 Na S 3,9 Neos. S	0,8 Na S 1,05 Neos. S	0,6 Na S 1,8 Neos. S	0,3 Na S 0,3 Neo S 4,3 Neos. S	0,8 Na S 0,3 Neo S 1,05 Neos. S	1,05 Na S 0,45 Neo S 1,7 Neos. S	2,35 Na S 0,9 Neo S 2,0 Neos. S	0,6 Na S 0,8 Neo S 4,3 Neos. S
5. (*E*)	**944**	**416**	**489**	**895**	**472**	**686**	**1199**	**983**
6. (*e*)	**70**	**70**	**70**	**87**	**56**	**56**	**87**	**87**
7. (*D*)	2,2	3,2	(2,6)	2,2	3,2	2,6	2,6	2,2
8. (*d*)	20	25	18	20	15	15	18	15
9. (Z_b)	**10 Tage**	**18 Tage**	**19 Tage**	**8 Std.**	**8 Std.**	**3 Tage**	**8 Std.**	**24 Std.**
10. (*b*)	25	20	20	30	15	25	80	20
11. (*β*)	1,25	0,8	1,1	1,5	1,0	1,7	4,4	1,3
12. (*B*)	2,8	2,6	2,9	3,3	3,2	4,4	11,4	2,9
13. [$p_b(E)$]	**0,3**	**0,6**	**0,6**	**0,4**	**0,7**	**0,6**	**1,0**	**0,3**
14. [$p_b(e)$]	**3,9**	**3,7**	**4,1**	**3,8**	**5,7**	**7,9**	**13,2**	**3,3**
15. (*C*)	0,73	1,49	0,99	1,40	1,25		1,68	2,88
16. (*c*)	500	500	500	500	500		500	500
17. (Z_a)	**10 Tage**	**18 Tage**	**19 Tage**	**0-24 Std.**	**0-24 Std.**		**0-24 Std.**	**1 Tag**
18. (*a*)	130	40	40	800	200		450	300
19. (*α*)	0,26	0,08	0,08	1,6	0,4		0,9	0,6
20. (*A*)	0,19	0,12	0,08	2,24	0,5	–	1,47	1,43
21. [$p_a(E)$]	**0,02**	**0,03**	**0,02**	**0,25**	**0,11**		**0,12**	**0,15**
22. [$p_a(e)$]	**0,3**	**0,2**	**0,1**	**2,6**	**0,9**		**1,7**	**1,6**
23. (*β* : *α*)	**10 : 2,0**	**10 : 1,0**	**10 : 0,7**	**10 : 11,1**	**10 : 4,0**		**10 : 2,0**	**10 : 4,6**
24. (*B* : *A*)	**100 : 6,9**	**100 : 4,7**	**100 : 2,8**	**100 : 66,7**	**100 : 15,6**		**100 : 12,9**	**100 : 50,0**
25. [$P_{(AB)}$]	**6,4**	**4,5**	**2,7**	**40,0**	**13,5**		**60,2**	**33,3**



B. Klinischer Teil.

Je tiefer man in das Problem der Salvarsanschädigungen einzudringen versucht, desto klarer erscheint es, daß dem Salvarsan nicht eine unbedingte, der eingeführten Gabe entsprechende gleichmäßige Giftigkeit zukommt, sondern daß dieselbe Dosis nur gelegentlich bei bestimmten Individuen, und auch hier nur zu bestimmten Zeiten, Schädigungen allgemeiner Natur bewirkt; daß also zeitlich bedingte funktionelle Organstörungen für das Giftigwerden des Salvarsans von Bedeutung sein müssen. Sucht man sich Klarheit über das Schicksal des in die Vene eingespritzten Salvarsans zu verschaffen, so erkennt man, daß der Organismus bestrebt ist, alsbald einen Hauptteil desselben durch die Nieren, einen andern durch den Darm zu entfernen, während ein Teil schnell an die Körperzelle gebunden wird. Letztere Bindung findet vorwiegend in der Leber, dem Entgiftungsorgan erster Ordnung, statt.

Die Bindung des Arsens in diesem Organ ist von *Morel*, *Monrignaud* und *Policard*[29]), ferner von *K. Ullmann*[13]) sowie von *Schilling* und *Naumann*[30]) in zahlreichen *Tier*versuchen festgestellt worden. Aus Untersuchungen von *E. Fränkel* und *W. Ulrich*[31]) über den Verbleib des Arsens in den *menschlichen* Organen geht analog hervor, daß im allgemeinen auch hier ebenfalls eine Speicherung des Arsens in der Leber stattfindet. Wahrscheinlich bildet das Arsen in der Leber und in den anderen Organen ungiftige, langsam und gleichmäßig wieder in den Blutkreislauf gelangende Verbindungen. Der ganze klinische Verlauf in den unzähligen mit Salvarsan behandelten Fällen beweist, daß diese im Körper zurückgehaltenen Mengen Arsen vollkommen ungiftig sein müssen; denn die Vergiftungsfälle finden am ersten und zweiten Tage, selten am dritten und vierten Tage nach der Einverleibung statt, also zu einer Zeit, wo, wie aus den folgenden Untersuchungen hervorgeht, nur ein geringer Bruchteil der eingeführten Menge ausgeschieden ist. Offenbar können die Organe aber viel größere Mengen Arsen straflos in sich aufnehmen; denn bei weiterer Zuführung von Salvarsan muß der Hauptteil des Arsens wieder in die Leber und in andere Organe wandern. Gewöhnlich wird nach 3 oder 4 Tagen die gleiche oder eine größere Menge Salvarsan eingespritzt, während noch sehr viel Arsen im Körper aufgespeichert sein muß.

Nun geht aber aus der Betrachtung der hauptsächlichsten und ganz spezifischen Salvarsanschädigungen: der Exantheme und der Blutungen im Nervensystem, hervor, daß Salvarsan oder wahrscheinlich Zersetzungsprodukte desselben als Capillargifte aufzufassen sind. Schon früher hatte *Wechselmann*[32]) darauf hingewiesen, daß eine zersetzliche Substanz, wenn sie schnell durch den Körper geht, ungiftig sein kann, während sie bei langsamem Durchtritt der chemischen Umwandlung



auf die Dauer nicht widerstehen und dadurch unter Umständen giftig werden kann.

Die Prüfung der Arsenausscheidungsverhältnisse im Harn allein konnte in der Erkenntnis des Zusammenhanges nicht weiter führen; denn giftig konnte nur das im Organismus zurückgehaltene Salvarsan werden, wofür vor allem deutlich der mehrtägige Zwischenraum zwischen Einverleibung des Salvarsans und den ganz plötzlich auftretenden Vergiftungserscheinungen spricht. Es erschien uns daher wichtig, die Verhältnisse der Zurückhaltung des Salvarsans im Blute in Verbindung mit der Ausscheidung durch den Harn näher zu studieren. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß ein im hohen Grade längere Zeit hindurch mit einem Arsenpräparat beladenes Blut als solches auf die Capillaren schwer schädigend wirken kann; dazu kommt jedoch noch, daß das an sich ungiftige Salvarsan, wie schon erwähnt, durch längeres Kreisen im Blut zu giftigen Arsenverbindungen umgesetzt werden kann. Nach *Ehrlichs* Ansicht kann alsdann durch Oxydation aus dem Salvarsan das weitaus giftigere Arsenoxyd entstehen.

Man kann auch verstehen, daß die Endothelien der Capillaren durch solches, zersetztes Salvarsan enthaltendes Blut stark geschädigt werden können, besonders, wenn sie schon durch frühere Infektionskrankheiten oder Vergiftungen etwas gelitten haben und biologisch minderwertig geworden sind. Zweifellos ist der normalen Capillarwand die Fähigkeit zuzuschreiben, dem Durchtritt von Flüssigkeiten in die Gewebe einen gewissen Widerstand entgegenzusetzen, so daß nur das genau bestimmte physiologische Maß zu den Zellen tritt; diese Fähigkeit wird durch gewisse Gifte und Stoffwechselprodukte geschädigt oder aufgehoben, und das trifft auch für einzelne, nicht alle Arsenverbindungen zu. Diese Verhältnisse, individuell in sehr weiten Grenzen schwankend, sind unseres Erachtens auch der Kernpunkt für die gelegentlichen Salvarsanschädigungen.

Die hier ausgeführten Untersuchungen ergeben nun tatsächlich, daß im Blut ganz verschieden hohe Mengen Arsen nach Salvarsaneinspritzungen kreisen, die einerseits von der chemischen Natur des eingespritzten Präparates, andererseits von der größeren oder geringeren Fähigkeit des Organismus, die ihm einverleibten Mengen unschädlich zu machen, abhängig sind. Es läßt sich auch vermuten, daß in der Zurückhaltung des Arsens im Blute ein wesentlicher Faktor für später auftretende Störungen liegt. Doch sind wir uns darüber klar, daß wir nur im Anfang der Erkenntnis stehen, und bei der großen Schwierigkeit der Verhältnisse wird es noch langer, mühseliger Untersuchungen bedürfen, ehe hier Aufklärung geschaffen sein kann.

Es erscheint aber für etwaige Schädigungen nicht die wirklich im Blut nach einer gewissen Zeit zurückgehaltene Menge Arsen ausschlag-

gebend zu sein, sondern die mehr oder weniger große Fähigkeit des Körpers, sich der überschüssigen Arsenmenge aus dem Blute zu entledigen. Man kann wohl annehmen, daß das in den ersten 24 Stunden im Harn ausgeschiedene Arsen fast ganz aus dem Blute stammt, so daß man aus dem Arsengehalt des Harns am ersten Tage nach der Einspritzung schließen kann, wieviel die Niere aus dem Blut entfernt hat. Wenn man das Verhältnis der Arsenprozentgehalte im Blut und im Harn ($= \beta : \alpha$) und das Verhältnis der jeweilig in Blut und Harn enthaltenen Gesamtarsenmengen (=B: A) feststellt und zueinander in Beziehung setzt, so hat man eine Vorstellung von dem Arsen-*Ausscheidungsgefälle* vom Blut zum Harn.

Es sollen nun an Hand der Tabellen einzelne Fälle näher besprochen werden. Auf alle Fälle einzugehen, würde zu weit führen, abgesehen davon, daß es noch nicht möglich ist, sämtliche Ergebnisse der chemischen Untersuchungen mit den unabhängig davon aufgezeichneten klinischen Berichten in Beziehung zu setzen.

I. Einmalige Einspritzungen (*Tab. I*).

In Tab. I sind diejenigen Fälle aufgeführt, in denen zunächst nach einmaliger Einspritzung eines der vier Präparate: Natriumsalvarsan, Sulfoxylat, Silbersalvarsan und Neosilbersalvarsan, Blut- und Harnproben untersucht wurden.

a) *Natriumsalvarsan.*

Nach einmaliger Einspritzung von Natriumsalvarsan (Tabelle I a) kamen nur 2 Fälle, 13 und 17, zur Untersuchung. Im Fall 13 (D—g) ergibt die Prüfung, daß von 87 mg in Form von 0,3 g Natriumsalvarsan eingespritztem Arsen nach 1 Stunde im Blut noch 6,5% der eingespritzten Menge nachweisbar sind, während der Harn zu dieser Zeit nur 0,1% der eingespritzten Menge enthält. Nach 1 Stunde sind also in Blut und Harn zusammen nur noch 6,6% vorhanden, und 93,4% müssen bereits in den Geweben verankert sein. Die Ausscheidung durch die Atmung und den Schweiß spielt nur eine untergeordnete Rolle, während durch den Darm nach mehreren Tagen allmählich steigende Mengen ausgeschieden werden, die wohl aus der Leber stammen*).

Nach 24 Stunden sind in demselben Falle im Blut nur noch 1,1%, im Harn 0,4% Arsen, in beiden also 1,5% der eingespritzten Menge enthalten. Im Verlauf des ersten Tages hat sich demnach das Blut des allergrößten Teils des anfangs zurückgehaltenen Arsens entledigt. Das Ausscheidungsgefälle war von $\beta : \alpha = 10 : 0{,}8$ und B : A = 100 : 1,1 in der ersten Stunde binnen 24 Stunden auf die

*) Nach Abschluß unserer Arbeit erhalten wir durch Referat Kenntnis von einer kürzlich erschienenen Untersuchung der Amerikaner *Underkill*, *Frank* und *Davis* im Arch. of dermatol. a. syphil. 5, 40—50. 1922. — Sie fanden, daß beim Salvarsan und Neosalvarsan die Ausscheidung durch den Harn ihr Maximum am Tage der Einspritzung oder am nächsten Tage erreicht, und daß nach 3—4 Tagen Arsen im Kot erscheint. Nach wiederholten Einspritzungen steigen die Arsenmengen im Harn und Kot und erreichen in letzterem bei Salvarsan den Betrag von 53,76% der eingespritzten Menge.



Werte 10 : 9,1 und 100 : 32,3 gewachsen. Weitere Untersuchungen zeigten, daß am 2. Tage noch 0,22 mg, am 3. noch 0,11 mg Arsen durch den Harn ausgeschieden wurden. Die Niere hat somit nur einen sehr geringen Teil des eingespritzten Arsens innerhalb der ersten 3 Tage wieder ausgeschieden (0,69 mg = 0,79%).

b) Sulfoxylat.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Anwendung von Sulfoxylat (Tab. 1b), von dem leider nur 1 Fall zur Untersuchung gelangte. In diesem Fall 7 (K—r) waren am 3. Tage nach der Einspritzung von 0,3 g Sulfoxylat noch 69,0% des Arsens im Blut enthalten, während 16,6% durch den Harn am gleichen Tage ausgeschieden wurden. Am 7. Tage war die Arsenmenge im Blut auf 5,5% gesunken, durch den Harn 0,5% entwichen. Das Ausscheidungsgefälle war vom 3. zum 7. Tage von den Werten $\beta : \alpha$ = 10 : 2,5 und B : A = 100 : 23,9 auf die Werte 10 : 1,4 und 100 : 9.4 gesunken. Aus den ersten Tagen liegen leider keine Untersuchungen vor; man muß jedoch annehmen, daß die Ausscheidung in dieser Zeit verhältnismäßig nur gering gewesen sein kann. Trotz des mehrere Tage andauernden, ungewöhnlich hohen Arsengehalts im Blute war der klinische Verlauf dieses Falles ganz normal.

c) Silbersalvarsan.

Die untersuchten Fälle: 4 (M—r), 3 (D—l) und 5 (K—e) zeigen untereinander bezüglich des Arsengehalts im Blute nach 3 Tagen ziemlich beträchtliche Verschiedenheiten. Die Werte für $p_b(e)$ sind 60,2, 34,4 und 15,2. Dagegen ähneln sich die Ausscheidungsgefälle sehr: $\beta : \alpha$ = 10 : 0,9, 10 : 1,0 und 10 : 0,8; B : A = 100 : 4,2, 100 : 8,1 und 100 : 2,0.

Im Falle 4 (M—r) zeigte sich nach der Einspritzung von nur 0,1 g Silbersalvarsan eine Temperaturzacke von 38,2°. Die übrigen Einspritzungen verliefen im allgemeinen ohne Folgeerscheinungen, mit Ausnahme einer leichten Urticaria. Die Niere war in diesem Falle anfangs wohl durch eine unmittelbar vorher abgelaufene Pneumonie in ihrer Leistungsfähigkeit herabgesetzt. Dementsprechend ist das Ausscheidungsvermögen hier sehr gering, das Arsen wird längere Zeit im Blute zurückgehalten.

Bei dem Falle 3 (D—l) trat nach Einspritzung von 0,3 g Silbersalvarsan ebenfalls ein Temperaturanstieg auf 39,3° ein. Der Wasserversuch ergab am 4. Tage nach der Einspritzung eine flache, für Niereninsuffizienz charakteristische Ausscheidungskurve. Milchzucker konnte erst binnen 8 Stunden wieder ausgeschieden werden. Diesem klinischen Befunde entspricht das geringe Ausscheidungsgefälle bei gleichzeitig hohem Arsengehalt im Blut [$p_b(e)$ = 34,4]. Die späteren Einspritzungen von Silbersalvarsan wurden ebenfalls mit leichten Zacken beantwortet, bis sich das Ausscheidungsvermögen der Niere allmählich wieder besserte.

Im Fall 5 (K—e) war das klinische Bild ähnlich: Temperaturanstieg auf 40°, Milchzuckerausscheidung 3 Tage nach der Einspritzung leicht verzögert, Wasserversuch nahezu normal. Die Arsenmenge im Blut sank von 15,2% am 3. Tage auf 9,7% am 7. Tage, während die im Harn zur gleichen Zeit von 0,3% auf 1,0% stieg. Für das Ausscheidungsgefälle ergaben sich an den genannten Tagen die Werte: $\beta : \alpha$ = 10 : 0,8, B : A = 100 : 2.0 und 10 : 1,4, 100 : 11,0. Die übrigen Einspritzungen wurden reaktionslos vertragen.

d) Neosilbersalvarsan.

In den untersuchten 3 Fällen: 28 (N—s), 29 (K—e) und 30 (B—r) war 8 Stunden nach der Einspritzung der Arsengehalt im Blute durchweg gering: $p_b(e)$ = 2,5, 5,6 und 6,5. Dabei zeigte sich jedoch ein wesentlicher Unterschied in der Ausscheidung durch den Harn in den ersten 24 Stunden, indem bei Fall 28 (N—e) 2,6%,

bei den anderen beiden Fällen nur 0,3 und 0,6% der eingespritzten Arsenmenge im Harn wiedergefunden wurden. Diese Unterschiede kommen in den Zahlen für das Ausscheidungsgefälle noch stärker zum Ausdruck: Im Fall 28 (N—e) betrug $\beta : \alpha = 10 : 30{,}3$, B : A = 100 : 103,0; im Fall 30 (B—r) $\beta : \alpha = 10 : 0{,}3$, B : A = 100 : 8,9. Also muß im 1. Fall die Ausscheidung mit größerer Schnelligkeit vor sich gegangen sein.

Die klinische Besprechung der genannten Fälle soll, da Fall 28 (N—s) und 29 (Kr—e) noch nach weiteren Einspritzungen von Neosilbersalvarsan zur Untersuchung kamen, später (unter II i) im Zusammenhang erfolgen.

Ein Überblick über die in Tab. I aufgeführten Fälle ergibt, daß bei Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan verhältnismäßig wenig Arsen im Blute bleibt, dagegen beim Sulfoxylat und Silbersalvarsan noch 3 Tage nach der Einspritzung erhebliche Arsenmengen (15—69% der eingespritzten Menge) im Blut nachzuweisen sind.

Es erscheint durchaus möglich, daß dadurch die bei diesen letzteren Präparaten häufiger und schwerer auftretenden Hautentzündungen bedingt sind.

Allerdings lassen sich derartige Schlüsse bei der geringen Zahl der untersuchten Fälle nur mit allem Vorbehalt, ohne Anspruch auf Verallgemeinerung, ziehen.

II. Mehrmalige Einspritzungen mit demselben Präparat (Tabelle II).

In Tab. II sind diejenigen Fälle aufgeführt, bei denen die Patienten mehrere Einspritzungen mit demselben Präparat erhalten hatten; es handelt sich um die Präparate Natriumsalvarsan (e), Neosalvarsan (f), Sulfoxylat (g), Silbersalvarsan (h) und Neosilbersalvarsan (i).

e) *Natriumsalvarsan.*

Die Menge des im Blut zurückgehaltenen Arsens 8 Stunden nach der Einspritzung ist in den Fällen 62 (H—k) nach zwei Einspritzungen und 51a (Z—n) nach 10 Einspritzungen ungefähr ebenso groß [$p_b(e) = 9{,}8\%$ bzw. $9{,}6\%$] wie bei Fall 17 (K—t), 6 Stunden nach einmaliger Einspritzung (vgl. Tab. Ia).

Ebenso zeigt die Untersuchung 24 Stunden nach der 9. Einspritzung im Fall 43 (W—f) den Wert 1,3 für $p_b(e)$, der dem im Fall 13b (Sch—m), Tabelle Ia, 24 Stunden nach einmaliger Einspritzung, $p_b(e) = 1{,}1$, ungefähr gleich ist. 4 Tage nach der letzten Einspritzung war im Fall 6 überhaupt kein Arsen mehr im Blut nachzuweisen. Die Ausscheidungsgefälle waren in den untersuchten Fällen nicht sehr voneinander verschieden.

Ganz abweichend von den genannten Fällen sind die Ergebnisse von Fall 58 (L—r), der einen ungewöhnlich hohen Arsengehalt im Blut aufweist; 24 Stunden nach der 4. Einspritzung war $p_b(e) = 51{,}9$. Es handelt sich hier um einen männlichen Kranken mit einem unbehandelten makulösen Exanthem (L II). Aus den klinischen Berichten ergibt sich folgendes: 1. Am 1. III. 0,3 g Natriumsalvarsan + 0,01 Sublimat (*Linser*), Temperatur 39,0. Die ausgeschiedenen Tagesmengen von Harn waren am 3. III. 2680 ccm, Dichte = 1,011; 4. III. 3400, Dichte = 1,010; 5. III. 4000, Dichte = 1,010; 6. III. 4180, Dichte = 1,010. Der Wasserversuch am 6. III. ergab eine gewisse Starre der Nierenfunktion, jedenfalls keine der Polyurie entsprechende Ausschwemmung. Weitere Einspritzungen: 2. Am 4. III.



0,3 Natriumsalvarsan + 0,01 Sublimat. 3. Am 8. III. 0,3 Natriumsalvarsan + 0,01 Sublimat; Temperatur 38,0; daher 4. am 11. III. nur 0,15 Natriumsalvarsan +0,005 Sublimat. Die Polyurie bleibt dauernd bestehen bis 10. III. (4100—4800 ccm. Dichte = 1,010). Nach der letzten Einspritzung am 11. III. Fieber bis 40,4, Schüttelfrost, Atemnot, Erbrechen, Kopfschmerz. Temperatur am 12. III. abends 39,2, am 13. III. abends 38,5. Gleichzeitig ging die Harnmenge bei niedriger Dichte sehr zurück. Die Blutprobe wurde 24 Stunden nach der 4. Einspritzung entnommen und ergab den ungewöhnlich hohen Arsengehalt von 51,9% der zuletzt eingespritzten Menge, oder 7,4% der gesamten in 4 Einspritzungen enthaltenen Arsenmenge. Dabei war das Ausscheidungsgefälle außerordentlich gering: $\beta : \lambda$ = 10 : 0,28, B : A = 100 : 1,8. Zwei spätere Einspritzungen von 0,15 Natriumsalvarsan am 29. III. und 0,1 Neosalvarsan am 5. IV. wurden bei fortdauernder Polyurie wieder mit Temperaturanstiegen auf 39,6 und 39,2 beantwortet. Es wurde daher eine vorsichtige Schmierkur eingeleitet, welche auch gut vertragen wurde. Die hohe Empfindlichkeit gegen Salvarsan war offenbar durch die trotz der bestehenden großen Polyurie dauernd mangelhafte Arsenausscheidung verursacht, die ihrerseits vielleicht durch gleichzeitige Anwendung von Salvarsan und Sublimat bedingt war. Zucker war im Harn nicht vorhanden. Der Fall mahnt zur Vorsicht bei der Verwendung des Linsergemisches.

f) Neosalvarsan.

Die untersuchten 6 Fälle zeigen für den Arsengehalt im Blute erhebliche Schwankungen. 8 Stunden nach der letzten Einspritzung ergaben sich für $p_b(e)$ in den ersten 3 Fällen die Werte 15,3 (F. 59, F—e), 18,2 (F. 47, W—l), 8,1 (F. 45, D—h). Auch in den zu späterer Zeit entnommenen Blutproben waren verhältnismäßig große Mengen Arsen noch vorhanden: 4 Tage nach der letzten Einspritzung (F. 60, S—e) 17,0%, 109 Tage nach der letzten Einspritzung 12,1% (F. 46a, H—n), während im Fall 49 (C—i) 6 Tage nach der letzten Einspritzung nur 2,7% gefunden wurden. Die Ausscheidungsgefälle, die allerdings nur bei 4 Fällen festgestellt werden konnten (bei Fall 45 und 46a fehlten die Harnproben), sind gar nicht sehr gering. 8 Stunden nach der Einspritzung ergaben sich bei Fall 59 (F—e) $\beta : \lambda$ = 10 : 2,6, B : A = 100 : 37,0; bei Fall 47 (W—l) 10 : 1,2 bzw. 100 : 7,6. In den beiden, 4 und 6 Tage nach der Einspritzung untersuchten Fällen wurden die Werte $\beta : \lambda$ und B : A gefunden: Fall 60 (S—e) 10 : 1,3, 100 : 6,9; Fall 49 (C—i) 10 : 5,6, 100 : 15,6.

Neosalvarsan verhält sich in bezug auf Zurückhaltung im Blut demnach ähnlich wie Sulfoxylat und wie Silbersalvarsan.

g) Sulfoxylat.

Bei Anwendung des Sulfoxylats wurden auch nach wiederholten Einspritzungen in Übereinstimmung mit Tabelle Ib sehr hohe Arsenwerte im Blute gefunden. Fall 7c (K—r) ist derselbe wie der unter Tabelle Ib nach der ersten Einspritzung untersuchte. Inzwischen waren zwei weitere Einspritzungen von je 0,3 g Sulfoxylat gemacht, und 4 Tage nach der 3. Einspritzung zeigte das Blut noch einen Arsengehalt von $p_b(e)$ = 30,3% bei einem Ausscheidungsgefälle von $\beta : \lambda$ = 10 : 1,3 und B : A = 100 : 7,5. Trotz der starken Zurückhaltung des Arsens im Blute ist über diesen Fall klinisch nichts Auffälliges zu berichten.

Im Fall 9 (B—n) wurden während des ganzen Verlaufs der Behandlung häufig Temperaturzacken bis 38° festgestellt. 6 Tage nach der 9. Einspritzung von insgesamt 1,6 g Sulfoxylat wurde bei dem Wasserversuch eine geringe Ausscheidungsfähigkeit der Nieren gefunden, während gleichzeitig im Blut noch der außerordent-



lich hohe Wert von $p_b(e) = 43,8$ gefunden wurde und sich für das Ausscheidungsgefälle die Werte $\beta : \alpha = 10 : 0,6$, $B : A = 100 : 3,4$ ergaben. Hätte man in diesem Augenblicke größere Mengen Sulfoxylat verabreicht (es waren nur 0,2 g eingespritzt), so wäre zu vermuten, daß wesentliche klinische Störungen eingetreten wären. Die weitere Prüfung der Nieren mit Hilfe des Wasserversuchs zeigte dann, daß dieselben allmählich wieder zur normalen Funktion zurückkehrten, so daß auch die Behandlung ohne Störung fortgesetzt werden konnte.

h) *Silbersalvarsan.*

Auch bei Anwendung des Silbersalvarsans ergab Fall 8a (G—f) 1 Tag nach der 14. Einspritzung von insgesamt 2,7 g Silbersalvarsan für $p_b(e)$ den Wert 45,6. In diesem Falle (8b) und ebenso im Fall 15 (H—e) war allerdings 7, bzw. 3 Tage nach der letzten Einspritzung das Arsen aus dem Blut schon vollständig verschwunden, während nach einmaliger Einspritzung (Tabelle Ic) im Falle 5 (K—e) 3 und 7 Tage nach der Einspritzung von 0,3 g Silbersalvarsan noch 15,2 und 9,7% Arsen im Blute vorhanden waren. Die Ausscheidung durch den Harn war im Fall 8 (G—f) durchaus nicht gering; sie betrug 1 Tag nach der letzten Einspritzung 10,4% und nach 7 Tagen bei Arsenfreiheit des Blutes 2,8% der zuletzt eingespritzten Menge. In Fall 15 (H—e) wurden 3 Tage nach der 6. Einspritzung, während das Blut schon arsenfrei war, noch 2,9% durch den Harn ausgeschieden.

Es muß also nach mehrmaliger Einspritzung von Silbersalvarsan verhältnismäßig schnell eine Bindung an den inneren Organen stattgefunden haben.

i) *Neosilbersalvarsan.*

Um eine größere Anzahl Fälle unter möglichst gleichen Bedingungen vergleichen zu können, wurden bei 13 Fällen 8 Stunden nach der letzten Einspritzung Blutproben entnommen und gleichzeitig der Harn der ersten 24 Stunden gesammelt. Von den 13 untersuchten Proben waren in 7 Fällen je 1,0 g Neosilbersalvarsan eingespritzt.

Der Arsengehalt im Blute, bezogen auf die zuletzt eingespritzte Menge (e), bewegt sich in 11 Fällen zwischen den Werten $p_b(e) = 2,9$ und 8,9%, also in derselben Höhe wie in den bei einmaliger Einspritzung untersuchten Fällen [Tabelle Id; hier war $p_b(e) = 2,5$—6,5%].

Klinisch sei von diesen Fällen noch folgendes bemerkt: Im Fall 31a (F—n) verlief der Wasserversuch normal. Auch wurde Milchzucker in 6 Stunden wieder ausgeschieden. Ebenso verlief im Falle 32a (F—k) am Anfang der Kur der Wasserversuch völlig normal. In den beiden Fällen 33 (S—t) und 34 (S—i) wurde ebenfalls ein völlig normaler Verlauf der Behandlung beobachtet.

Im Fall 23 (K—t) ist bei dem geringen Ausscheidungsgefälle $\beta : \alpha = 10 : 1,1$, $B : A = 100 : 2,5$ der Wert für $p_b(e)$ bedeutend höher $= 55,1$. Dieser Fall zeigte klinisch außer einer Temperaturzacke auf 38,5° nach der ersten Einspritzung von 0,2 g einen regelrechten Verlauf. Da auch der Wasserversuch normale Ausscheidungsverhältnisse ergab, ist ein Grund für die Zurückhaltung des Arsens im Blute nicht ohne weiteres anzugeben.

Im Fall 24 (Z—o) war dagegen der Arsengehalt im Blute sehr gering: $p_b(e) = 1,7$% bei einem außerordentlich großen Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 16,7$ und $B : A = 100 : 166,7$. Klinisch ist hierzu zu bemerken, daß eine Polyurie bis 4500 bestand, wodurch vermutlich eine stärkere Ausschwemmung des Arsens aus dem Blut verursacht wurde.



Von den übrigen Fällen sondert sich noch besonders der Fall 25 (R—l) mit dem sehr geringen Ausscheidungsgefälle $\beta : \alpha = 10 : 0{,}6$, $B : A = 100 : 5{,}2$ ab. Außer einer Temperaturzacke bis 39° nach der ersten Einspritzung war *anfangs* klinisch nichts Besonderes zu beobachten. Auch der Wasserversuch verlief regelrecht. Nach längerer klinischer und ambulanter Behandlung wurde die Patientin mit starkem Ikterus wieder in das Krankenhaus aufgenommen und starb im Koma. Die Sektion ergab gelbe Leberatrophie in Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose. Es fand sich außerdem eine vollkommen unlösbare Verwachsung der Perikardialblätter, welche offenbar die Folge früherer Infektionskrankheiten war. Patientin hatte als Kind Scharlach, 1917 Grippe durchgemacht. Diese hatte vermutlich wohl auch latente Schädigungen der Leber und der Niere bewirkt. Die Niere zeigte hochgradige Fettinfiltration der Rinde. Aus dem Ausscheidungsgefälle läßt sich vermuten, daß schon frühzeitig, als klinisch nicht das Geringste bemerkbar war, die Niere nicht ganz regelrecht arbeitete, zumal für die Ausscheidung ganz geringer Arsenmengen im Harn eine beträchtliche Wasserabscheidung (2,25 l) nötig war. Eine normale Leber ist gegen das zurückgehaltene Salvarsan widerstandsfähig, eine kranke, deren Zellen schon pathologische Veränderungen aufweisen, kann leicht oder schwer beschädigt werden. Nun weiß man ja, daß die akute gelbe Leberatrophie nur der letzte Akt einer sich durch Monate hinziehenden, mitunter auch ausheilenden, zumeist jedoch tödlichen Lebererkrankung ist. Neuerdings zieht man sogar zwischen katarrhalischem Ikterus und gelber Leberatrophie überhaupt keine scharfe Grenze mehr. Es ist möglich, jedenfalls leicht verständlich, daß eine leicht erkrankte Leber, welche von einem stark mit Arsen beladenen Blute dauernd durchspült wird, fortgesetzt geschädigt wird, so daß zum Schluß dieselbe Wirkung erreicht wird, wie bei der akuten Phosphorvergiftung.

Wenn man die Ausscheidungsgefälle vergleicht, so zeigen sich auch in den 11 Fällen mit ziemlich gleichem Arsengehalt im Blut erhebliche Abweichungen, die zwischen den Werten $\beta : \alpha = 10 : 2{,}1$ (Fall 31a) und $\beta : \alpha = 10 : 37{,}0$ (Fall 32b) liegen. Die Werte für $B : A$ schwanken zwischen $100 : 5{,}2$ (F. 25) und $100 : 142{,}9$ (F. 32b). In den beiden abweichenden Fällen finden wir auch entsprechende Abweichungen in den Ausscheidungsgefällen (s. o.). Bei Fall 23 mit dem hohen Arsengehalt im Blut sind die Werte für das Ausscheidungsgefälle sehr klein: $\beta : \alpha = 10 : 1{,}1$ und $B : A = 100 : 2{,}5$. Hier zeigte sich klinisch außer einer Zacke auf 38,5° nach der ersten Einspritzung nichts Auffälliges. Auch der Wasserversuch gab normale Werte. Es bestand ein Lungenspitzenkatarrh. Ein besonderer Grund für die auffällige Zurückhaltung des Arsens im Blute ist nicht anzugeben. Bei Fall 24 mit dem niedrigem Arsengehalt im Blut betragen die Werte des Ausscheidungsgefälles $\beta : \alpha = 10 : 16{,}7$ und $B : A = 100 : 166{,}7$ (s. o.).

Wie wir unter I d bemerkten, sollen die Fälle 28 (N—s), 29 (Kr—e) und 30 (B—r) hier im Zusammenhang besprochen werden.

Im Fall 28 (N—s) war 8 Stunden nach der 1. Einspritzung von 0,3 g Neosilbersalvarsan noch 2,5% Arsen im Blut enthalten bei einem Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 30{,}3$ und $B : A = 100 : 103{,}0$. Nachdem die Patientin 4 Einspritzungen von insgesamt 1,0 g Neosilbersalvarsan erhalten hatte, fand sich 8 Stunden später im Blut wiederum ungefähr dieselbe Arsenmenge $p_b(e) = 2{,}9\%$ bei einem Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 6{,}7$ und $B : A = 100 : 21{,}7$. Klinisch zeigte dieser Fall nach einer Anfangszacke von 39,4° — es bestand Gonorrhöe mit Adnexerkrankung — einen vollkommen glatten Verlauf.

Im Fall 29 (Kr—e) war 8 Stunden nach der 1. Einspritzung (29a, Tabelle Id) von 0,3 g Neosilbersalvarsan 5,6% Arsen im Blut vorhanden, während sich für das Ausscheidungsgefälle die geringen Werte von $\beta : \alpha = 10 : 1{,}2$ und $B : A = 100 : 4{,}7$ ergaben. Nach 8 Einspritzungen (29b, Tabelle IIi) von insgesamt



2,0 g Neosilbersalvarsan wurde 24 Stunden später im Blut die verhältnismäßig hohe Arsenmenge von $p_b(e) = 21,5\%$ gefunden bei einem hohen Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 10,0$ und $B : A = 100 : 55,6$. Nach der 1. Einspritzung war eine 2tägige Temperatursteigerung bis 38° eingetreten; die späteren Gaben wurden gut vertragen. Die Kranke war blaß und im schlechten Ernährungszustande Die anfängliche Schwierigkeit der Arsenausscheidung war, wie die Werte für das Ausscheidungsgefälle zeigen, allmählich ganz überwunden. Der Grund für den hohen Arsengehalt des Blutes ist nicht auffindbar.

Ähnliche Schwierigkeiten in der Arsenausscheidung nach der ersten Einspritzung von 0,3 g Neosilbersalvarsan zeigt auch der Fall 30 (B—r) (Tabelle I d), wo bei einem Arsengehalt von $p_b(e) = 6,5\%$ für das Ausscheidungsgefälle die Werte $\beta : \alpha = 10 : 0,3$ und $B : A = 100 : 8,9$ gefunden wurden. Die Temperatur stieg auf 38° bei gleichzeitigen Kopfschmerzen, Magenkrämpfen und deutlicher *Jarisch-Herxheimer*scher Reaktion. Eine weitere Einspritzung von 0,4 g Neosilbersalvarsan wurde ebenfalls mit Fieber beantwortet, und es zeigte sich ein masernartiger Ausschlag im Gesicht und am Gesäß, welcher bald wieder abblaßte. Diese Gabe war offenbar zu hoch und konnte nicht mehr regelrecht bewältigt werden. Spätere Einspritzungen (im ganzen 6) von je 0,2 g Neosilbersalvarsan wurden dann anstandlos vertragen. Der Wasserversuch hatte anfangs eine leichte Ausscheidungsverzögerung ergeben und verlief später normal.

Der Fall 21a (T—e), bei dem 20 Stunden nach der 5. Einspritzung ein verhältnismäßig geringer Arsengehalt im Blut [$p_b(e) = 1,1\%$] bei sehr hohem Ausscheidungsgefälle ($\beta : \alpha = 10 : 20,0$, $B : A = 100 : 83,3$) gefunden wurde, wird noch später unter IIIo klinisch besprochen werden; ebenso der Fall 37a (J—e), bei dem sich 14 Tage nach der 15. Einspritzung noch ein verhältnismäßig hoher Arsengehalt im Blut, $p_b(e) = 4,1\%$, gefunden hatte bei dem sehr geringen Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 0,5$ und $B : A = 100 : 1,7$. Von den übrigen Neosilbersalvarsanfällen hebt sich noch besonders Fall 39 (B—g) mit auffallend hohem Arsengehalt im Blut, 13 Tage nach der 8. Einspritzung $p_b(e) = 25,1\%$, hervor bei einem sehr geringen Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 0,3$ und $B : A = 100 : 0,8$. Patientin hatte am 8. und 11. V. je 0,1 g Neosilbersalvarsan reaktionslos vertragen; erst bei der 3. Einspritzung von 0,2 g Neosilbersalvarsan am 14. X. fieberte sie bis 39,5°; am 15. X. 38,5°. Weitere Gaben: 18. X. 0,1 21. X. 0,2, 25. X. 0,2, 29. X. 0,3, 2. XI. 0,4. Am 5. XI. begann ohne Temperatursteigerung ein Erythem an den Armen. Der jetzt unternommene Wasserversuch ergab nach Einnahme von 1000 ccm Wasser um 7 Uhr 1 Stunde später 200, $8^1/_2$ Uhr 20, 9 Uhr 15, $9^1/_2$ Uhr 10, $10^1/_2$ Uhr 30, 11 Uhr 25, $11^1/_2$ Uhr 10, 12 Uhr 10 ccm, also im ganzen 320 ccm von 1,012 spezifischem Gewicht; am Nachmittag 250 ccm vom spezifischen Gewicht 1,020; nachts 375 ccm vom spezifischen Gewicht 1,025. Im ganzen wurden nur 945 ccm vom spezifischen Gewicht 1,017 ausgeschieden. Am 9. XI. war ein masernähnlicher Ausschlag am ganzen Körper verbreitet, am 10. XI. trat Temperaturerhöhung auf 39° ein mit Erbrechen und Durchfall; später wurde Otitis media festgestellt. Das Exanthem bewirkte noch am 17. XI. starke Schwellung und Rötung, insbesondere der oberen Extremitäten, des Gesichts und Rumpfes und heilte langsam unter kleienförmiger Schuppung ab.

Es zeigte sich also, daß die Nieren zeitweise nicht imstande waren, auch nur annähernd Wasser in genügender Menge auszuscheiden, sondern in 5 Stunden nur etwa ein Drittel der normalen Menge abgaben. Dementsprechend wurde auch das Arsen (Patientin hatte in toto 280 mg in 8 Einspritzungen erhalten), welches am 15. XI. 13 Tage (!) nach der letzten Neosilbersalvarsan-Einspritzung im Blute bestimmt wurde, in der großen Menge von 13,3 mg, das waren 25,1% der zuletzt eingespritzten Menge, im Blut zurückgehalten. Bei der Insuffizienz der Niere

wurde vikariierend das Hautorgan zur Ausscheidung herangezogen, und es kam zu einer schweren Hautentzündung. Im Urin wurde am Untersuchungstage nur noch 0,11 mg [$p_b(e)$ = 0,21%] Arsen ausgeschieden, so daß das Ausscheidungsgefälle die Werte $\beta : \alpha$ = 10 : 0,3 und B : A sogar 100 : 0,8 aufwies. Man sieht also, daß das Blut noch nach 13 Tagen nicht imstande war, sich seines Arsenüberschusses zu entledigen.

Aus der großen Mehrzahl der untersuchten Neosilbersalvarsanfälle scheint jedoch übereinstimmend hervorzugehen, daß mit zunehmender Zahl der Einspritzungen das Ausscheidungsgefälle wächst, zum mindesten nicht abnimmt. Die Verabfolgung mehrerer Einspritzungen hintereinander scheint daher völlig unbedenklich zu sein.

III. Mehrmalige Einspritzungen mit verschiedenen Präparaten (*Tab. III*).

Es wurden mehrere Fälle untersucht, bei denen wiederholte Einspritzungen mit verschiedenen Präparaten gemacht waren.

k) Natriumsalvarsan und Neosalvarsan.

Diese beiden Präparate hatten jedes für sich angewendet, bei den Versuchen in Tabelle Ia, IIe und IIf, ein verschiedenes Verhalten bezüglich des Verweilens im Blute ergeben. Während beim Natriumsalvarsan einige Stunden nach der Einspritzung höchstens 9—10% der gesamten Arsenmenge noch im Blute zu finden waren, zeigte sich beim Neosalvarsan auch noch längere Zeit nach der Einspritzung ein bedeutend höherer Arsengehalt im Blute (bis 80% der zuletzt eingespritzten Menge). Bei diesen Untersuchungen von Fällen, in denen Natriumsalvarsan und Neosalvarsan nacheinander in wiederholten Einspritzungen angewendet waren, zeigt sich nun im allgemeinen ein Arsengehalt im Blute, der dem ähnlich ist, wenn Natriumsalvarsan allein zur Anwendung kommt. So ergaben sich in den Fällen 52, 48 und 56 8 Stunden nach der letzten Einspritzung die Werte für $p_b(e)$ = 8,9, 5,3 und 2,5%, bei den Ausscheidungsgefällen $\beta : \alpha$ = 10 : 1,2, 10 : 2,3, 10 : 2,0 und B : A = 100 : 6,8, 100 : 22,2, 100 : 10,0. Die übrigen Fälle, bei denen die Blutprobe erst 1—6 Tage nach der letzten Einspritzung entnommen wurde, ergaben Werte für $p_b(e)$ zwischen 4,6 und 66,6. Der letztere Wert (Fall 46c) sowie der Wert 36,2 (Fall 57) erinnern sehr an die Zahlen, die bei der Einspritzung von Neosalvarsan allein (Tabelle IIf) erhalten wurden. Bei Fall 46c (H—n) findet sich 1 Tag nach der 14. Einspritzung ein sehr hoher Arsengehalt im Blut $p_b(e)$ = 66,6%, bei einem mangelhaften Ausscheidungsgefälle $\beta : \alpha$ = 10 : 0,7, B : A = 100 : 3,3. In diesem Fall zeigte sich überdies eine erworbene, dann aber andauernde Überempfindlichkeit. Nach den ersten Neosalvarsaneinspritzungen trat ein Exanthem auf, das aber wieder abheilte. Bei weiterer Behandlung mit Natriumsalvarsan stellten sich Schwellungen im Gesicht, auf Unterarm, Brust und Rücken ein. Ferner trat später bei weiterer Behandlung Jucken und leichtes Erythem an den Knien und im Gesicht auf. Der Wasserversuch verlief zweimal ziemlich normal.

Im allgemeinen scheint also das Natriumsalvarsan die Ausscheidung von Neosalvarsan mit zu beschleunigen.

Im Fall 57 (M—r) war 2 Tage nach der 3. Einspritzung der Wert für $p^b(e)$ noch 36,2, während sich für das Ausscheidungsgefälle die Werte auf $\beta : \alpha$ = 10 : 2,9 und B : A = 100 : 6,5 stellten. Hier lagen besondere Verhältnisse vor. Die 22jährige Patientin, die eine unbehandelte L. II aufwies, litt an Basedowscher Krankheit und war schwanger im 4. Monat. Sie erhielt am 2. III. 1921 0,3 Neosalvarsan



+ 0,01 g Sublimat (nach *Linser*), am 7. III. 0,3 Natriumsalvarsan. Beides wurde anstandslos vertragen. Auf die 3. Einspritzung von 0,45 Natriumsalvarsan am 10. III. erfolgte ein epileptischer Anfall und später Erbrechen. Zugleich trat Eiweiß im Harn auf. Die Behandlung wurde zunächst ausgesetzt. Am 17. III. wurden 0,15, am 21. und 24. III. je 0,2, am 29. III. und 1. IV. je 0,3 g Natriumsalvarsan gut vertragen. Am 4. IV. trat jedoch auf eine gleich große Dosis hin Erbrechen ein. Es wurde daher das Salvarsan abgesetzt und eine Schmierkur eingeleitet. Die Basedowsche Krankheit sowie die Schwangerschaft, vielleicht auch die einmalige Einspritzung von Quecksilber (*Linser*) hatten wahrscheinlich präeklamptischen (pseudourämischen) Status bedingt, wodurch die Ausscheidung des Salvarsans nur knapp an der Grenze des Notwendigen stand, und weitere Anwendung, wie oft bei Schwangeren, hätte gefährlich werden können*).

l) Natriumsalvarsan und Sulfoxylat.

Es wurden nur 2 Fälle (10 und 12) untersucht, bei denen sich wiederum die Erscheinung zeigte, daß durch Natriumsalvarsan auch hier die Ausschwemmung des für sich allein sehr lange im Blute verweilenden Sulfoxylates (Ib und IIg) beschleunigt wird. Während sich bei Verwendung von Sulfoxylat allein die Werte für $p_b(e)$ in 3—6 Tagen nach der letzten Einspritzung zwischen 30,3 und 69,0 bewegten, waren im Fall 10 (B—z) 7 Tage nach der 15. Einspritzung (im ganzen 0,6 Natriumsalvarsan und 2,4 Sulfoxylat) nur noch 11,8% der zuletzt eingespritzten Arsenmenge im Blute, und im Fall 12 (E—n), 8 Tage nach der 8. Einspritzung (im ganzen 0,9 Natriumsalvarsan und 4,5 Sulfoxylat) war das Blut überhaupt arsenfrei. Das Ausscheidungsgefälle am 7. Tage war im Fall 10 (B—z) $\beta : \alpha = 10 : 1,1$, $B : A = 100 : 10,1$. Das sind annähernd dieselben Werte, wie sie im Fall 7b (K—r), Tabelle Ib, 7 Tage nach der 1. Einspritzung gefunden wurden, nämlich $\beta : \alpha = 10 : 1,4$ und $B : A = 100 : 9,4$.

m) Natriumsalvarsan und Silbersalvarsan.

In den beiden untersuchten Fällen 50 und 16 zeigte sich die ausschwemmende Wirkung des Natriumsalvarsans in bezug auf das Silbersalvarsan in gleicher Weise wie gegenüber dem Sulfoxylat: Bei der Einspritzung von Silbersalvarsan allein hatte sich 3 Tage nach der Einspritzung (Tabelle Ic) in 3 Fällen noch 15, 2 bis 50,2% des eingespritzten Arsens im Blut gefunden, und nach 14 Injektionen waren (Tab. IIe, Fall 8a) einen Tag nach der letzten Einspritzung noch 45,6% Arsen im Blut vorhanden, während allerdings dann am 7. Tage in demselben Fall das Blut arsenfrei war und auch im Fall 15 schon 3 Tage nach der letzten Einspritzung im Blut kein Arsen mehr nachgewiesen werden konnte. Im Fall 50 (K—i) fanden wir, 24 Stunden nach 12 Einspritzungen von insgesamt 0,6 Natriumsalvarsan und 1,85 Silbersalvarsan, noch 6,7% der zuletzt eingespritzten Arsenmenge bei einem Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 0,9$ und $B : A = 100 : 8,3$. Im Fall 16 (L—g) war 22 Tage nach der letzten Einspritzung im Blut überhaupt kein Arsen mehr nachzuweisen.

n) Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan.

In den 3 untersuchten Fällen 40, 35a, 21b waren 10, 18 und 19 Tage nach der letzten Einspritzung noch 3,9, 3,7 und 4,1% Arsen der zuletzt eingespritzten Menge im Blut nachzuweisen, während die Werte für das Ausscheidungsgefälle $\beta : \alpha$ zwischen $10 : 2,0$ und $10 : 0,7$, $B : A$ zwischen $100 : 6,9$ und $100 : 2,8$ lagen.

*) *Wechselmann*, Pathogenese der Salvarsantodesfälle der Schwangeren. Münch. med. Wochenschr. **11**, 345. 1917.



Wenn man die Werte mit den unter Verwendung von Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan allein erhaltenen vergleicht, so zeigt sich hier durchaus nichts Auffälliges.

In allen 3 Fällen traten Exantheme auf, die vielleicht dadurch veranlaßt wurden, daß zur Entlastung der Nieren bei den dem Körper bereits einverleibten hohen Arsenmengen die Hautdrüsen mit zur Arsenausscheidung herangezogen wurden. Bei den beiden letzten Fällen ergaben einige ausgeführte Wasserversuche zeitweilig Verzögerungen in der Ausscheidung.

o) *Natriumsalvarsan, Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan.*

In 3 Fällen [37 (J—e), 35 (B—s), 21 (T—e)] konnten auch Blut- und Harnproben von Patientinnen untersucht werden, die jede mit drei verschiedenen Präparaten (Natriumsalvarsan, Neosalvarsan, Neosilbersalvarsan) wiederholt behandelt waren. 8 Stunden nach der letzten Einspritzung waren im Blut bei Fall 37b (J—e) noch 3,8, bei Fall 35b (B—s) 5,7 und bei 21e (T—e) 13,2% der zuletzt eingespritzten Arsenmenge vorhanden bei einem Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 11,1$, $10 : 4,0$, $10 : 2,0$ und $B : A = 100 : 66,7$, $100 : 15,6$, $100 : 12,9$. Es bleibt also auch hier vom Neosalvarsan, wenn außerdem noch Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan zur Anwendung kommen, nur verhältnismäßig wenig Arsen im Blute. Der Fall 21e (T—e), mit dem höchsten Wert für $p_b(e) = 13,2$ nach 22 Einspritzungen von insgesamt 2,35 Natriumsalvarsan, 0,9 Neosalvarsan und 2,0 Neosilbersalvarsan, weicht dadurch von den anderen ab, daß die Patientin ein schweres Exanthem hatte und dauernd überempfindlich war. Bei der früheren Behandlung (vgl. IIi, IIIn) bis zur 5. Einspritzung von Neosilbersalvarsan (IIi) war dagegen der klinische Verlauf normal gewesen. Dann hatte sich, wie unter IIIn erwähnt, beim Wasserversuch eine Verzögerung der Ausscheidung gezeigt. Eine frühere Untersuchung desselben Falles (21d), 3 Tage nach der 14. Einspritzung, hatte ebenfalls einen verhältnismäßig hohen Arsengehalt im Blut $p_b(e) = 7,9\%$ ergeben, während im Fall 37c (J—e) bereits 24 Stunden nach der 18. Einspritzung nur noch 3,3% Arsen im Blut zu finden waren.

Dieser Fall (J—e), der längere Zeit beobachtet werden konnte, zeigte folgenden Verlauf: Das 30jährige blasse Mädchen erhielt am 26. VII., 30. VIII. und 2. IX. 1920 je 0,1 Neosilbersalvarsan, das die ersten beiden Male reaktionslos vertragen, das dritte Mal mit einer Temperatur von 38,5°, am nächsten Tag 37,5° beantwortet wurde; die folgenden Injektionen am 9. und 13. VIII. von je 0,2 Neosilbersalvarsan verliefen ohne Reaktionen. Milchzucker- und Wasserausscheidungen waren normal. Patientin erhielt dann ambulant in der Zeit vom 17. IX. bis 25. X. 10 Spritzen von je 0,3 g Natriumsalvarsan und zwei von je 0,2 Neosilbersalvarsan. Am 25. X. bekam sie nach der letzten Einspritzung von 0,2 g Neosilbersalvarsan ein allgemeines Exanthem, welches nässend und schuppend wurde und zu Pyodermies und Schweißdrüsenabscessen der Achsel führte; am 8. XII. war sie im wesentlichen geheilt.

Der Wasserversuch am 7. XI. verlief normal. Am 8. XI. wurden nach der 15. Einspritzung, nachdem sie im ganzen 4,3 g Salversanpräparate mit 753 mg Arsen, in der letzten Einspritzung 70 mg, erhalten hatte, zum ersten Male Blut und Harn untersucht (Tabelle IIi). 15 Tage nach der letzten Einspritzung ergab sich im Blut ein Arsengehalt von 4,1% der zuletzt eingespritzten Menge bei einem Ausscheidungsgefälle von $\beta : \alpha = 10 : 0,5$, $B : A = 100 : 1,7$. In dieser geringen Leistung der Niere ist der Grund für ein vikariierendes Eintreten der Haut zu sehen, indem sich eine schwere Dermatitis einstellte. Ohne daß Patientin weiter Salvarsan erhielt, erkrankte sie am 18. I. 1921, also mehr als 2 Monate danach an schwerer Gelbsucht, derentwegen sie am 27. I. wieder aufgenommen wurde. Nach Ein-



spritzung von 0,3 g Neosalvarsan und 0,3 Natriumsalvarsan (37b, Tabelle IIIo) zeigte sich 8 Stunden nach der 17. Einspritzung ein Arsengehalt im Blut von $p_b(e) = 3{,}8$, während das Ausscheidungsgefälle, das früher so gering gewesen war, jetzt die verhältnismäßig hohen Werte von $\beta : \alpha = 10 : 11{,}1$, $B : A = 100 : 66{,}7$ aufwies. Nach einer weiteren Behandlung mit 0,3 g Natriumsalvarsan wurden 24 Stunden später nochmals Blut und Harn untersucht (37c, Tabelle IIIo), wobei sich für den Arsengehalt im Blut ein ähnlicher Wert, $p_b(e) = 3{,}3$, ergab und auch das Ausscheidungsgefälle ziemlich hoch ($\beta : \alpha = 10 : 4{,}6$, $B : A = 100 : 50{,}0$) befunden wurde. Es war also das früher gestörte Ausscheidungsvermögen inzwischen wieder in Ordnung gekommen.

Schluß.

Aus den mitgeteilten Untersuchungen ergibt sich ganz allgemein, daß nach intravenöser Einspritzung der verschiedenen Salvarsanpräparate der Arsengehalt von Blut und Harn von zwei Bedingungen abzuhängen scheint: einerseits von der chemischen Natur des eingespritzten Präparates, andererseits von dem Aufspeicherungs- und Ausscheidungsvermögen des Organismus. Es zeigte sich, daß bei den Präparaten Natriumsalvarsan und Neosilbersalvarsan in den ersten Stunden und Tagen nach der Einspritzung das Arsen durchweg viel schneller aus dem Blut verschwand als bei den Präparaten Neosalvarsan, Sulfoxylat und Silbersalvarsan. Wenn es auch in einzelnen Fällen gelang, die beobachteten individuellen Schwankungen mit dem klinischen Verhalten in Zusammenhang zu bringen, so ist das doch durchaus nicht immer möglich. Eine große Zurückhaltung von Arsen im Blut braucht nicht sofort klinisch in Erscheinung zu treten; hierbei ist vielmehr zu berücksichtigen, daß sich die Auscheidungsverhältnisse im Laufe der Behandlung ziemlich schnell ändern können, sowohl nach der günstigen wie nach der ungünstigen Seite hin. Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß *stark verzögerte* Ausscheidung *schädigend* auf den Organismus einwirkt.

Für die Beantwortung der Frage, ob und wie das in den Organen gebundene Arsen wieder in den Blutkreislauf eintritt, lassen sich aus den vorliegenden Untersuchungen keine Schlüsse ziehen; dazu wären zum mindesten regelmäßige tägliche Blut- und Harnuntersuchungen nötig gewesen, die außerdem noch durch tägliche Kotuntersuchungen ergänzt werden müßten. Es entsteht die Frage, ob diese in den Organen in Form reversibler ungiftiger Arsenverbindungen aufgestapelten Stoffe wenn sie später im langsamen Strom wieder in den Blutkreislauf gelangen, wesentliche Heilwirkungen entfalten. Die klinische Beobachtung spricht nicht dafür; denn eine intravenöse Einspritzung, welche, wie es bei den heute verwendeten Mengen und Präparaten der Fall ist, auf Spirochaeten und Syphilisprodukte eine gewisse, aber nicht vollständige Heilwirkung erzielt hat, scheint nach kurzer Zeit keineswegs mehr fortzuwirken; allgemein ist ja die Furcht vor diesen ungenügenden Dosen und der unvollkommenen Behandlung. Wahrscheinlich wird der Ictus

therapeuticus in der kurzen Zeit ausgelöst, wo große Mengen Salvarsan im Blute kreisen; es spricht auch manches dafür, daß die geringen aus den Organen wieder in die Zirkulation gelangenden Arsenmengen nach dem *Arnd*schen Grundgesetz nur einen biologischen Reiz auf die Spirochaeten und den syphilitischen Zellmantel ausüben. Für die Toxizität des Salvarsans haben solche kleinen Mengen wohl keine Bedeutung.

Wir sind uns wohl bewußt, daß die mitgeteilten Untersuchungen noch viele Lücken aufweisen und der Ergänzung bedürfen. Vielleicht regen sie aber dazu an, ähnliche Versuche in der angegebenen Richtung auszuführen, um die Erkenntnis der Heil- und Nebenwirkungen der Salvarsanpräparate weiter zu fördern.

Literatur.

[1]) *Lockemann, G.*, Biochem. Zeitschr. **78**, 1. 1916. — [2]) *Fischer, Ph.* und *J. Hoppe*, Münch. med. Wochenschr. **57**, 1531. 1910. — [3]) *Greven, K.*, Münch. med. Wochenschr. **57**, 2079. 1910. — [4]) *Bornstein, A.*, Dtsch. med. Wochenschr. **37**, 112. 1911. — [5]) *Stümpke, G.* und *P. Siegfried*, Dtsch. med. Wochenschr. **37**, 1793. 1911. — [6]) *Finger, E.*, Berl. klin. Wochenschr. **48**, 785. 1911. — [7]) *Fischer, W.* und *F. Zernick*, Berl. klin. Wochenschr. **48**, 1555. 1911. — [8]) *Abelin, J.*, Münch. med. Wochenschr. **58**, 1002 u. 1771. 1911; **59**, 81. 1912. — [9]) *Frenkel-Heiden* und *E. Navassert*, Berl. klin. Wochenschr. **48**, 1367. 1911. — [10]) *Escalon, J.*, Lyon méd. 1912, Nr. 36. (Ref.: Berl. klin. Wochenschr. **49**, 2046. 1912.) — [11]) *Merkuriew, W. A.*, Wien. klin. Wochenschr. **25**, 588. 1912. — [12]) *Valenti, A.*, Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. **13**, 165. 1912. — [13]) *Ullmann, K.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 511. 1912; Wien. klin. Wochenschr. **26**, 216. 1913. — [14]) *Frenkel-Heiden* und *Navassert*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13**, 531. 1913. — [15]) *Abelin, J.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 317. 1914. — [16]) *Sieburg, E.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **97**, 53. 1916. — [17]) *Strzyzowski* und *Bourget*, Rev. méd. de la Suisse rom. **37**, 1. 1917. — [18]) *Bergmann, H.*, Biochem. Zeitschr. **90**, 348. 1918. — [19]) *Engleson, H.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **111**, 201. 1920. — [20]) *Scheffler, K.*, Zeitschr. f. angew. Chemie **34**, 5. 1921. — [21]) *Bernstein, E.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 55. 1921. — [22]) *Kochmann*, Internat. klin. Rundschau 1905, Nr. 51. — [23]) *Abelin, J.*, Münch. med. Wochenschr. **59**, 81. 1912. — [24]) *Boecker, E.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., **24**, 1. 1915. — [25]) *Lockemann, G.*, Biochem. Zeitschr. **35**, 478. 1911. — [26]) *Lockemann, G.* Zeitschr. f. angew. Chemie **34**, 198 u. 595. 1921. — [27]) *Lockemann, G.*, Zeitschr. f. angew. Chemie **18**, 421. 1905. — [28]) *Hirschfeld, Hans*, Lehrbuch der Blutkrankheiten. Berlin 1918. S. 4. — [29]) *Morel, Monrignaud* und *Policard*, Journ. de physiol. et de pathol. génér. **14**, 798. 1912; **15**, 141. 1913. — [30]) *Schilling* und *Naumann*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene **16**, 101. 1912. — [31]) *Fränkel, E.* und *W. Ulrich*, Med. Klinik 1921, Nr. 21. — [32]) *Wechselmann, W.*, Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Monographie bei Urban u. Schwarzenberg. 1912. S. 43.



(Aus der II. Abteilung für Geschlechts- und Hautkrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *S. Ehrmann*].)

Zur Klinik des Erythema exsudativum multiforme (Hebra).

Von

Dr. Stephan Robert Brünauer,

Assistenten der Abteilung.

(Eingegangen am 26. Juli 1922.)

In seinem Lehrbuche der Hautkrankheiten sagt *Jarisch* über die Polymorphie des Erythema exsudativum multiforme: „Die Multiformität des Krankheitsbildes wird nicht durch die Umwandlung der einzelnen Efflorescenzen bedingt, sondern auch besonders dadurch, daß die verschiedenen Formen des Erythems an verschiedenen Körperteilen gelegentlich gleichzeitig zur Entwicklung gelangen, daß die einzelnen Efflorescenzen sukzessive entwickelt, die verschiedensten Alters- und Entwicklungsstufen aufweisen. Das Krankheitsbild gestaltet sich ferner dadurch zu einem komplizierten, daß in manchen Fällen auch die *Schleimhäute* der Sitz von Efflorescenzen werden können." Zumeist treten, wenn die Schleimhäute Erscheinungen von Erythema exsudativum multiforme aufweisen, diese zugleich mit den Hauterscheinungen auf, es können indes nicht so selten die Schleimhäute vorher befallen werden, wie *Trautmann* berichtet, der unter 39 Fällen 11 mal primäre Erkrankung der Schleimhäute mit nachfolgendem Hautexanthem beobachtete, und *Tomey* schildert einen Fall, bei welchem 3 Monate hindurch Schübe von Erythema multiforme auf der Schleimhaut des Mundes sich zeigten und dann erst die Hauterscheinungen auftraten. Von den Schleimhäuten ist am häufigsten die *Mund- und Rachenschleimhaut* befallen; so seien, um nur einige hervorzuheben, die Fälle von *Arzt* mit Befallensein der Lippen-, Wangen- und Zungenschleimhaut, *Hartlev*, *Riehl*, *Wertheim*, *Chevallereau* (Mundschleimhaut), *Kyrle* (Mundschleimhaut und Zunge), *Terzaghi* (Erythema multiforme der Zunge), *Spiegler*, *Jordan*, *Balban* (Erkrankung der Lippenschleimhaut), sowie von *Lukasiewicz* genannt, welch letzterer über ein auf der Mundschleimhaut isoliert vorkommendes Erythema multiforme berichtete. Weitaus seltener erkrankt die Schleimhaut des *Larynx* unter dem Bilde eines polymorphen Erythems; *Riehl*, *Schoetz* und *Neumann* konnten über derartige Fälle berichten. Dagegen ist die *Conjunctiva* ziemlich häufig Sitz einer derartigen Erkrankung, und unter den zahlreichen hierher gehörigen Fällen seien unter anderem insbesondere diejenigen von *E. Fuchs*, *von Düring*, *Arzt*, *Wertheim*, *Salus*, *Steffens*, *Hartlev* und *Raffin* hervorgehoben, von denen letzterer über einen Fall berichtet, bei welchem Erscheinungen von Erythema exsudativum multiforme nicht nur an der *Conjunctiva*, sondern auch an der *Nasenschleimhaut* auftraten. *De Amicis* schildert einen Fall von polymorphem *Hebra*schen Erythem mit Ausbreitung der Läsion auf die *Gastrointestinalschleimhaut*. In ganz seltenen Fällen weist auch die Schleimhaut des weiblichen Genitale, insbesondere des Vestibulum, Erscheinungen eines multiformen Erythems

auf; *Neumann* konnte bereits seinerzeit auf derartige Fälle verweisen und neuerdings erwähnen *Planner* und *Remenowsky* die Möglichkeit eines solchen, allerdings seltenen Vorkommens.

Um so auffallender mußte es erscheinen, daß während einer im Frühjahre 1922 in Wien auftretenden Epidemie von Erythema exsudativum multiforme 4 Fälle auf der Abteilung meines Chefs Prof. Dr. *S. Ehrmann* zur Beobachtung gelangten, die dadurch besonderes Interesse verdienen, daß bei ihnen das männliche Genitale Sitz der Erkrankung war, das Erythema multiforme also eine Lokalisation aufwies, wie sie seit der klassischen Arbeit *Hebras* bis jetzt nicht beschrieben wurde.

Fall 1. G. K., 23 Jahre alt. Anamnese: 1917 beiderseitige Apicitis. 1918 Grippe mit Pneumonie, 1921 trat ein Scrofuloderm der Haut über dem rechten Unterkieferwinkel auf, im Februar 1922 neuerdings Grippe mit Angina, im Anschluß daran entwickelten sich die nun zu schildernden Hauterscheinungen.

Status praesens: 8. III. 1922. Febris continua. Dämpfung über beiden Lungenspitzen, daselbst verschärftes Atmen. Leichte Dämpfung über dem rechten Unterlappen, untere Lungengrenzen schlecht verschieblich. Fistelndes Scrofuloderm über dem rechten Unterkieferwinkel. Im Bereich der Handrücken und über den Handgelenken typische Efflorescenzen von Erythema multiforme, an der Ober- und Unterlippe überlinsengroße, leicht schmerzhafte Epitheldefekte mit weißlichgelbem Belag, leicht blutendem Grunde und schmalem, entzündlich gerötetem Hof; in der Umgebung dieser Veränderungen, sowie an der Uvula zahlreiche kleinere derartige Schleimhautveränderungen. *Die Glans penis zeigt auf ihrer dorsalen Fläche sechs zu einem Parallelogramm angeordnete Epithelverluste von etwas rundlicher Form mit schmierigem Belag und lebhaft geröteter Umgebung; dort, wo das Epithel am Rand dieser Epitheldefekte noch erhalten ist, erscheint es abgehoben, leicht verdickt, stellenweise beinahe fetzig. Analoge Veränderungen oberhalb und links vom Frenulum praeputii, sowie an dem inneren Blatt des Praeputiums. Im Bereich des Scrotums, sowie an der Innenseite des linken Oberschenkels zahlreiche, zum Teil von Krusten bedeckte, zum Teil schmutzig belegte Epithelverluste, hie und da noch Reste von Blasendecken erkennen lassend.* Zahlreiche feine Blutungen an der Beugeseite beider Unterschenkel. Urin: Saccharum und Albumen θ. Im Abstrichpräparat nur Stäbchen und Diplokokken, keine anderen Erreger, auch Tuberkelbacillen negativ. WaR. negativ. 5 mal täglich Salol 0,5, Hydrogenspülungen.

11. III. An der Planta, den Ober- und Unterarmen typische Erscheinungen von Erythema exsudativum multiforme, intensive Schmerzhaftigkeit des rechten Ellbogengelenkes.

16. III. Lytische Entfieberung. Epitheldefekte an der Uvula und am Scrotum überhäutet, an der Glans im Abheilen.

20. III. In ambulatorische Behandlung geheilt entlassen.

Fall 2. Z. J., 33 Jahre alt. Vor 8 Tagen Angina, vor 4 Tagen traten Bläschen an der Schleimhaut der Wangen und Unterlippen auf, gleichzeitig rötliche Flecke an den Unterarmen sowie am Penis.

Status praesens: 18. III. 1922. Am Mundwinkel innen beiderseits je ein bohnengroßer, seichter Epitheldefekt scharf umschrieben, von einem Epithelsaum umrahmt, Grund gelblichweiß belegt. Ober- und Unterlippe sind leicht geschwollen und zeigen seichte, schmerzhafte, scharf begrenzte, unregelmäßig geformte, von Krusten bedeckte Epithelverluste. Am harten Gaumen eine ca. fünfkronenstückgroße, entzündlich gerötete Schleimhautpartie, innerhalb welcher unregelmäßig begrenzte, gelblichweiß belegte Stellen von Linsen- bis Erbsengröße sichtbar sind;



das Epithel am Rande derselben erscheint abgehoben, an der Streckfläche beider oberer Extremitäten typische Efflorescenzen von Erythema exsudativum multiforme, mit hellroter Peripherie und livide verfärbtem Zentrum. *An der Glans penis eine diffuse Rötung, innerhalb welcher rundlich begrenzte, nur wenig belegte Epitheldefekte sichtbar sind, deren Epithelrand abgehoben, leicht verdickt, wie der Rest einer Blasenwand erscheint.* 5 mal täglich Salol 0,5, Hydrogenspülungen.

27. III. Am Penis, wie am harten Gaumen die befallenen Stellen geheilt. An der Wangenschleimhaut bis auf zwei Efflorescenzen die Erscheinungen zurückgegangen, auch an der oberen Extremität in Rückbildung.

Fall 3. J. R., 30 Jahre alt. Seit 14 Tagen mit hohem Fieber einhergehende Erkrankung; bald nach deren Beginn Ausschlag an den oberen und unteren Extremitäten, in der Mundhöhle und am Lid. Lymphomata colli praecipue regionis supraclavicularis dextrae.

Status praesens: 18. III. 1922. An der Schleimhaut der rechten Wange, in der Nähe der unteren Molaren, zwei kreisförmige, von einem entzündlichen roten Hof umgebene Epithelverluste mit weißlichgelbem, schmierigem Belag. An der Schleimhaut der Unterlippe mehrere kleine flache Blasen, welche von einem hyperämischen Hof umgeben sind. An der Streckseite der oberen und unteren Extremitäten, besonders an beiden Handrücken, typische Erscheinungen von Erythema exsudativum multiforme; *an der Glans penis, und zwar in der Nähe des Ansatzes des Frenulum praeputii, ein ca. erbsengroßer, gelblichweiß belegter, von einem verdickten, zackigen Epithelrand umgebener Epitheldefekt, dessen Umgebung einen akut-entzündlichen roten Hof zeigt.*

25. III. Unter Fieber und Schüttelfrösten Schwellungen der Hand- und Interphalangealgelenke.

30. III. Unter neuerlichen Temperaturanstiegen Auftreten frischer Blaseneruptionen auf der Wangenschleimhaut, auf den Lippen und dem *Genitale*; Petechien an den Unterarmen und Unterschenkeln. An der Conjunctiva, in geringer Entfernung vom Limbus, etwa linsengroße Infiltrate. Salol 0,5 (5 mal täglich), Burow und Borwasserdunstumschläge, Elektrargol intravenös. Hydrogenspülungen

15. IV. Pat. fieberfrei, fast sämtliche Erscheinungen in Rückbildung.

Fall 4. R. E., 21 Jahre alt. In den letzten Jahren traten alle 4—5 Monate Blasen auf den Lippen auf, während die Mundschleimhaut intakt blieb. Vor 8 Tagen neuerdings Auftreten von Blasen auf den Lippen, vor 4 Tagen auch Flecke auf den Hand- und Fußrücken, schmerzhafte Blasen im Mund, an der Eichel und am Hodensack. Brennen beim Urinieren.

Status praesens: 29. III. 1922. Auf den Lippen zahlreiche, gelblichbraune, zum Teil blutige Krusten. Die Wangenschleimhaut, die Schleimhautbekleidung des weichen und harten Gaumens, sowie der Mundwinkel zeigen auf düsterrotem Grund unregelmäßig konturierte, mit gelbem, schmierigem Belag bedeckte, leicht schmerzhafte Epitheldefekte, die leicht bluten und am Rand Reste einer blasigen Epithelabhebung erkennen lassen. Fötor ex ore. *Praeputium ist rüsselförmig verdickt, verlängert, entzündlich gerötet*; auf der Haut der Unterarme und Handrücken zahlreiche, typische Efflorescenzen vom Erythema exsudativum multiforme, ebenso an den Unterschenkeln, sowie beiderseits am Dorsum pedis. Leichte Temperaturanstiege. 5 mal täglich Salol 0,5 und Hydrogenspülungen.

31. III. Die livide Verfärbung der Efflorescenzen an der Haut der Extremitäten hat zugenommen. Einzelne von ihnen zeigen ein etwas eingesunkenes, ausgesprochen livid verfärbtes Zentrum.

3. IV. Erscheinungen im Mund und an den Händen fast insgesamt abgeheilt. Dagegen ist ein neuer Schub von Efflorescenzen mit Blasenbildung im Zentrum auf dem Dorsum beider großen Zehen aufgetreten. *Praeputium noch immer leicht*



rüsselförmig verdickt, zeigt Rhagaden. WaR. negativ. *An der Peniswurzel, an der Unterseite des Penis, sowie insbesondere an der Scrotalhaut zahlreiche, über linsengroße, mit Krusten bedeckte, flache Epithelverluste, die leicht schmerzhaft sind und einen hellen Entzündungshof aufweisen.*

4. IV. Blasenbildung über der rechten Achillessehne.

5. IV. Das *rüsselförmig verlängerte Praeputium zeigt in seinem vorderen Abschnitte etwa 1 cm vom Margo praeputii, eine scharf begrenzte, von Epithel entblößte Stelle, welche näßt, eine intensive Rötung aufweist und am Rande eine Verdickung des abgehobenen Epithels erkennen läßt.*

6. IV. Epitheldefekte am harten und weichen Gaumen gänzlich, die an der Wangenschleimhaut zum größten Teile abgeheilt, Rückbildung der Efflorescenzen an Händen und Füßen, während die Epithelisierung der Epithel entblößten Stellen des Praeputiums nur langsam vorwärts schreitet.

Eine Epikrise der vorliegenden Fälle — aus Gründen der Raumersparnis sei das ganze vorliegende Material zusammenfassend besprochen — ergibt also, daß bei Patienten, die im zweiten bis dritten Lebensdezennium standen, neben Veränderungen im Bereich der Mundhöhlen- und Lippenschleimhaut, sowie an der Streckseite der oberen und unteren Extremitäten, die wegen ihres charakteristischen Aussehens, wegen der vorhandenen rheumatischen Beschwerden und wegen des Erfolges der Salicylverabreichung unschwer als Erythema exsudativum multiforme zu erkennen waren, auch im *Bereich des äußeren Genitale, und zwar zum Teil an der Glans penis, zum Teil am Praeputium und Scrotum derartige Erscheinungen aufgetreten waren, an Stellen also, deren Befallensein bei diesem Krankheitsbilde bisher nicht beschrieben wurde.*

Was nun zunächst die Erscheinungen an der *Glans penis* betrifft, so handelte es sich um runde, bis etwa linsengroße, ganz flache Epitheldefekte, die regellos über die Oberfläche der Eichel zerstreut waren und nirgends Konfluenz zeigten. In einem Falle (1) waren sechs kleine, derartige Epithelverluste über die ganze Dorsalfläche der Glans zerstreut und in Form eines Parallelogramms angeordnet. Der Rand dieser Epitheldefekte weist Veränderungen des Epithels auf, welches abgehoben, verdickt und mazeriert erscheint, oder aber an einzelnen fetzigen Resten erkennen läßt, daß es blasig abgehoben war. Die Umgebung der Ränder ist intensiv gerötet, die Basis der Epithelverluste ziemlich glatt, mit einem weißlichgelben Belage bedeckt. Besondere subjektive Beschwerden von seiten dieser Veränderungen wurden, von einer leichten Schmerzhaftigkeit abgesehen, von den Patienten nicht abgegeben. *Diagnostisch* bereiten diese Erscheinungen keine besonderen Schwierigkeiten, zumindest schon deshalb, weil sich gleichzeitig mit ihnen an den typischen Lokalisationsstellen das vollausgebildete Krankheitsbild des Erythema multiforme darbot. Eine *luetische* Infektion war bei den in Frage kommenden Epitheldefekten leicht auszuschließen, auch die Untersuchung auf *Ducrey*sche Bacillen fiel negativ aus; eher kamen noch differentialdiagnostisch die Balanitis, der *Herpes genitalis* und das *Antipyrin-*



exanthem in Betracht. Bei der *Balanitis* zeigt sich jedoch nirgends das Epithel am Rand des Herdes abgehoben, verdickt, ebenso fehlt auch der deutliche entzündliche Hof in der Umgebung. Beim *Herpes genitalis* können gruppierte, wasserhelle, prall gefüllte, mohnkorn- bis hirsekorngroße Bläschen auf einem gemeinsamen geröteten Grunde auftreten, und sich in oberflächliche, graugelb belegte, von einem schmalen roten Saum begrenzte Geschwürchen umwandeln. Allein der Saum dieser Geschwürchen ist stets viel schmäler, die Geschwürchen sind viel kleiner und zeigen immer eine deutliche Anordnung in kleinen Gruppen. Plötzliche Schwellung, Rötung und Bläschenbildung kommt nach *Ehrmann* auch bei dem *Antipyrinexanthem* vor; *C. Fournier* sowie *Brocq*, welche *Apolant* in seiner ausführlichen Arbeit über Antipyrinexantheme zitiert, beschreiben denn auch Erscheinungen von Antipyrinexanthem an der Glans penis, *Ehrmann* erwähnt sie in seinem Atlas und auch unter dem Material der Abteilung fanden sich wiederholt Fälle, bei welchen nach Antipyrindarreichung blasige Abhebungen an der Glans penis aufgetreten waren. Die quaddelförmigen Plaques sind bei dem lokalisierten Antipyrinexanthem im Beginn hellrot gefärbt, nehmen dann im Zentrum einen lividen Farbenton an und sinken ein, während an der Peripherie das Epithel oft sich blasenförmig abhebt. Dann tritt Abflachung und Rückbildung der ganzen Plaque ein, nach neuerlichen Antipyringaben wiederholen sich jedoch die Erscheinungen. Ist die Haut Sitz eines lokalisierten Antipyrinexanthems, so zeigt sich nach Abflachung der Plaque immer eine ganz charakteristische Verfärbung, ein Gemisch von roten, grünen, braunen und violetten Farbentönen, das schließlich in eine graubraune, scharf begrenzte Pigmentierung übergeht; diese Erscheinungen fehlen hier vollkommen, Antipyrinmedikation wurde in allen 4 Fällen negiert. Gegenüber *Pemphigus* wäre hervorzuheben, daß bei diesem immer neue Schübe folgen, ein ganz charakteristischer Geruch auftritt und auch an anderen Stellen des Körpers typische Efflorescenzen sichtbar werden.

Was nun die Erscheinungen am *Praeputium* und *Scrotum* in den beschriebenen Fällen anlangt, so waren im Falle 1 und 4 Veränderungen am Praeputium zu sehen, die an der inneren Lamelle desselben saßen und vollkommen den Veränderungen an der Glans entsprachen; in den letztgenannten Fällen waren auch Veränderungen an der Scrotalhaut sichtbar in Form von etwa linsengroßen, zum Teil mit Krusten bedeckten, zum Teil schmierig belegten, seichten Substanzverlusten, die einen hellroten, akut entzündlichen Hof aufwiesen, etwas schmerzhaft waren und hie und da noch am Rande Reste von Blasendecken erkennen ließen. Die Differentialdiagnose ließ zunächst *syphilitische Papeln* wegen des Fehlens des braunroten Farbentons, wegen des Vorhandenseins eines akut entzündlichen hellroten Hofes in der Umgebung, sowie wegen der

hie und da noch vorhandenen Blasendeckenreste mit Sicherheit ausschließen, auch sonst ergaben weder Anamnese noch die klinischen Untersuchungsmethoden irgendwelche Anhaltspunkte für das Bestehen einer luetischen Infektion. Bei *Herpes genitalis* sind die Efflorescenzen viel kleiner und wie die aus ihnen etwa entstehenden Geschwürchen stets gruppiert. Bezüglich der Differentialdiagnose gegenüber *Antipyrinexanthem* und *Pemphigus* gilt das oben Gesagte.

Was das *Alter* der Erkrankten betrifft, so zeigt sich hier eine Bestätigung dessen, was schon *Hebra* in seiner grundlegenden Arbeit über Erythema exsudativum multiforme gesagt hatte, daß nämlich von dieser Erkrankung zumeist jugendliche Individuen befallen werden.

Auffallend war, daß bei 3 Fällen anamnestisch erhoben werden konnte, daß *Grippe* bzw. eine *fieberhafte Erkrankung*, eine *Angina vorausgegangen* waren, daß in je einem Falle gleichzeitig ein *Scrophuloderma* über dem rechten Unterkieferwinkel bzw. *Lymphome* der Supraclaviculargegend bestanden, daß endlich im vierten Falle in den letzten Jahren öfters *Rezidive* von Erythema exsudativum multiforme aufgetreten waren. In seiner Arbeit über die Beziehungen zwischen Erythema exsudativum multiforme und den Erkrankungen innerer Organe erwähnt *O. Sachs*, daß eine Anzahl von Autoren geneigt ist, in dieser Erkrankung „den Ausdruck einer Reizung der vasomotorischen Apparate zu sehen", also Anhänger einer angioneurotischen Grundlage dieser Affektion sind. Die französische Schule, insbesondere *Besnier*, *Brocq*, sehen darin nur Reaktionserscheinungen des Organismus auf unbekannte Noxen; die Mehrzahl der Autoren aber unterscheidet mit *Jadassohn* ein idiopathisches und ein sekundäres Erythema exsudativum multiforme, welch letzteres wieder durch *toxische* Einwirkungen (Medikamente, von außen eingeführte Giftstoffe, Autointoxikation) hervorgerufen oder als *bakteritische* Metastase (*Finger*) auftreten kann. Auf eine Intoxikation kann man wohl Fälle zurückführen, wo nach Gebrauch einer Bleioxydsalbe (*Bernaldez*) oder bei bestehendem malignen Tumoren (*Davis*: Spindelzellensarkom und Adenokarzinom des Uterus) multiforme Erytheme auftraten, aber auch Fälle, wo infektiöse, fieberhafte Erkrankungen oder eine Angina vorausgegangen waren und wo möglicherweise die im Organismus kreisenden toxischen Stoffe (Bakteriotoxine, toxische Zellzerfallsprodukte) die Veränderungen in der Haut bewirken können. Tatsache ist jedenfalls, daß *vielfach, wie auch in obigen Fällen, Infektionskrankheiten*, insbesondere *Angina* — *Kyrle* empfiehlt denn auch die Exstirpation der Tonsillen, besonders bei Fällen mit Erscheinungen von Arthritis rheumatica — *dem Ausbruch eines Erythema multiforme vorangehen. Vielleicht läßt sich auch so das so oft zu beobachtende epidemieartige Auftreten dieser Hautaffektion erklären.* Die *Kombination von Erythema multiforme*

und *Tuberkulose* ist keineswegs so selten. *Trulli* will sogar das Leiden direkt auf die toxische Wirkung der Tuberkelbazillen zurückführen. Es ist aber auch möglich, daß beide Prozesse an demselben Individuum in Erscheinung treten, ohne deshalb in irgendeiner kausalen Beziehung stehen zu müssen. Was endlich die Fälle von *rezidivierendem* multiformem Erythem betrifft, so sind die von *Ehrmann*, *Finger*, *Schauta* und auch von *Wertheim* beobachten vielleicht geeignet, eine Erklärung für dieses rezidivierende Auftreten geben zu können.

Warum in den geschilderten Fällen Efflorescenzen *im Bereich des männlichen Genitales*, also an einer *bis jetzt noch* nicht beschriebenen Lokalisation aufgetreten waren, ist kaum zu begründen; hierfür kann vielleicht auch Geltung haben, was *Jadassohn* über die Lokalisation des Erythema multiforme überhaupt sagt: „Bei diesen Exanthemen, wie bei so vielen anderen, fehlt uns allerdings das Verständnis der Gründe für die so charakteristische Lokalisation — die Annahme *Kaposis*, daß die zu Capillarstasen besonders geeigneten peripheren Partien des Körpers am leichtesten erkranken, erklärt nicht die Vorliebe des Erythema exsudativum multiforme für die Dorsalfläche der Handgelenke, des Nodosum für die Unterschenkel (während die Füße meist frei sind); ebensowenig ist die Angabe, daß die Streckseiten wegen der stärkeren Entwicklung der Papillargefäße prädisponiert sind (*Tanturri*), plausibel.“

Literatur.

De Amicis, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **116**, 461. — *Apolant*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **46**, 345. — *Arzt*, ref. Dermatol. Zentralbl. **4**, 490. — *Balban*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 317. — *Bernáldez*, ref. Dermatol. Zentralbl. **2**, 271. — *Besnier*, zit. nach *Jadassohn*. — *Brocq*, zit. nach *Apolant* und ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **112**, 709. — *Chevallereau*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 457. — *Davis*, ref. Dermatol Zentralbl. **4**, 429. — *Düring*, Arch, f. Dermatol u. Syphilis **35**, 207. — *Ehrmann*, Differentialdiagnostischer Atlas der Hautkrankheiten 1912; Mracek, Handb. d. Hautkrankh. 1902. **1**, 623. — *Finger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **25**, 765. — *Fournier*, *C.*, zit. nach Apolant. — *Fuchs*, *E.*, zit. nach *Jarisch*. — *Hartlev*, ref. Dermatol. Zentralbl. **3**, 291. — *Jadassohn*, Lubarsch-Ostertag. 1897. S. 747. — *Jarisch*, Hautkrankheiten 1900. — *Jordan*, Dermatol. Zeitschr. **29**, 89. — *Kaposi*, Hautkrankheiten. 5. Aufl. 1899. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **98**, 127; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 600. — *Lukasiewicz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **41**, 298. — *Neumann*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 290. — *Planner* und *Remenowsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 162. — *Raffin*, ref. Dermatol. Zentralbl. **5**, 147. — *Riehl*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 289 u. 290. — *Sachs*, *O*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **98**, 35. — *Salus*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **115**, 211. — *Schauta*, zit. nach *Ehrmann*. — *Schoetz*, Berl. klin. Wochenschr. 1889, S. 612. — *Spiegler*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 289. — *Suffens*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **74**, 363. — *Trautmann*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2101. — *Terzaghi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 1113. — *Tomey*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **98**, 423. — *Trulli*, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 449. — *Wertheim*, Dermatol. Zeitschr. **36**, 125.

Tuberkulid unter dem Bilde eines Angiokeratoms nebst Bemerkungen zur Ätiologie des Angiokeratoms.

Von

Dozent Dr. **Hugo Hecht** (Prag).

(Eingegangen am 13. August 1922.)

I.

Am 30. III. 1921 kam ein 18 Jahre altes Mädchen zur Ordination. Von hoher Gestalt, schlank, etwas blutarm, mit kühlen Extremitäten. Aus der Anamnese wäre zu erwähnen, daß sie mit 3 Jahren Mumps, dann Keuchhusten, später Masern, Typhus, Schafblattern hatte. Wegen Knocheneiterung (Osteomyelitis) wurde ungefähr im 10. Lebensjahr am linken Unterschenkel eine Operation ausgeführt. Seit dem 14. Lebensjahr treten, stets im Frühjahr beginnend, an den Händen Knötchen, wie kleine Frostbeulen aussehend, auf. Heuer zeigten sie sich zum ersten Male am linken Fuß. Sie selbst hätte nie an einer Lungenerkrankung gelitten; der Bruder hatte einen Spitzenkatarrh, ebenso ihr Vater in der Jugend. Seit mehreren Jahren leidet der Vater — er kam zur Untersuchung — an Psoriasis mäßigen Grades. Die Mutter ist gesund.

Der objektive Befund ergibt: *Linke Hand*: an der Innenseite der Grundphalanx des *kleinen Fingers* ein halbhellergroßer Herd. An der Beugeseite der 2. Phalanx des 3. *Fingers* ein halbhellergroßer Herd mit kleinen Börkchen besetzt. An der Radialseite der mittleren Phalanx des 3. *Fingers* ein entzündeter fluktuierender Herd vom Aussehen eines Clavus. Am Handrücken sitzt proximal vom mittleren Knöchel ein linsengroßer Herd.

Rechte Hand: An der Radialseite der Mittelphalanx des 2. Fingers befindet sich ein etwa hellergroßer Herd.

Linker Fuß: An der Ulnarseite im vorderen Drittel sitzt ein Herd, der aus sechs linsengroßen Knötchen besteht, deren eines exzidiert wurde. Im unteren Drittel des Unterschenkels an der Rückseite befindet sich subcutan ein bohnengroßer, schmerzloser Knoten, der nicht verschieblich ist und an der Oberfläche der Haut nur eine leicht bläuliche Verfärbung verursacht. In der Mitte der Tibiakante sieht man die Narbe nach der in der Jugend durchgemachten Knochenoperation.

Drüsen nicht vergrößert bis auf eine bohnengroße, schmerzlose, leicht verschiebliche links am Nacken.

Alle erwähnten Herde haben das gleiche Aussehen. Sie erinnern lebhaft an Angiokeratome, sind also bläulich-rot, cyanotisch, im Zentrum etwas erhaben. Der Rand ist unscharf, das Infiltrat deutlich tastbar. Sie sind nicht besonders schmerzhaft, Druck wirkt nur unangenehm. Die Oberfläche zeigt Hyperkeratose, beim Kratzen lösen sich kleine Schüppchen in geringer Menge los. Leichter Druck mittels Objektträger läßt die rote Farbenkomponente verschwinden; man sieht jetzt ein gelbes Zentrum, dann einen blau-violetten Ring, dann die fast weiße Haut der Umgebung.

Lungenbefund ohne Besonderheiten.



Dem klinischen Aussehen und der Lokalisation nach wurde die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Angiokeratoma gestellt.

Am 1. IV. wurde unter Lokalanästhesie eines der Knötchen am linken Fußrücken exzidiert, dessen histologische Untersuchung das typische Bild eines Tuberkulids ergab. Zwar bestand deutliche Hyperkeratose, dagegen fehlte die charakteristische Erweiterung der Capillaren. Um die Gefäße kleinzelliges Infiltrat, wenig Plasmazellen und epitheloide Zellen, keine Riesenzellen.

Die Wunde heilte glatt und am 11. IV. wurde im Herd am linken Fußrücken eine Pirquetsche Reaktion mittels Alttuberkulin gemacht. Am 13. IV. begann sich der Herd zu röten, am 14. IV. war die Reaktion deutlich positiv; die anderen Herde blieben gänzlich unbeeinflußt. Am 16. IV. bestand noch deutliche Lokalreaktion. Am 18. IV. wurde unter dem Schulterblatt $^1/_{10\,000}$ g Alttuberkulin injiziert. Es trat kein Fieber auf, die Kranke fühlte sich nur matt. Dagegen bestand am 20. IV. an der Injektionsstelle sehr starke Reaktion. Um den roten Einstich war die Haut im Ausmaße von $1^1/_2$: 2 cm düsterrot gefärbt, mit Bläschen bedeckt, daran schloß sich ein hellroter, deutlich erhabener Hof von 5×5 cm Größe. Die ganze Stelle war außerordentlich schmerzhaft. Die Krankheitsherde waren vollkommen reaktionslos, die Drüse am Nacken dagegen etwas empfindlich und haselnußgroß geworden. Am 22. IV. begann die Lokalreaktion schon abzuklingen, war aber noch immer ausgesprochen positiv. In der Haut der linken Wade waren zwei subcutane kirschkerngroße Infiltrate schmerzlos aufgetreten und einer in der Mitte außen am linken Oberschenkel. Am 27. IV. war die Drüse noch größer (Kirschengröße) geworden und in der Haut der rechten Wade waren zwei subcutane Knötchen erschienen.

Nun wurde probeweise die Drüse am Nacken mit Quarzlampe (Hanau) einmal 10 Minuten bestrahlt. Am 11. V. waren am linken Unterschenkel reichlich (etwa 16) kleine subcutane Knoten von über Erbsengröße aufgetreten. Die schon geheilte Pirquetsche Reaktionsstelle war neuerdings aufgegangen. Die Patientin hustete jetzt stark. Trotzdem wurden Bestrahlungen des ganzen Körpers mit Quarzlampe vorgenommen und bei gutem Wetter Sonnenbäder angewendet mit dem Erfolg, daß am 30. V. die Nackendrüse wieder bohnengroß war, alle subcutanen Herde verschwunden und von den cutanen nur noch die 3 größten angedeutet waren. Ein längerer Aufenthalt in einem Ostseebad und reichliche Sonnenbäder vervollständigten die Heilung, so daß die Kranke 1922 trotz des kühlen Frühjahrs vollständig freiblieb von Krankheitserscheinung.

II.

Die Frage der Zugehörigkeit des Angiokeratoms ist noch heute nicht einwandfrei beantwortet. Ein Fall bot *Volk* in jüngster Zeit Veranlassung, sich mit dieser Frage zu befassen. Es handelte sich um einen jungen Mann, der an Lupus erythematodes des Gesichtes litt und einzelne Herde davon am Fußrücken und Streckseite der Finger hatte. Gleichzeitig war eine tuberkulöse Drüse in der rechten Axilla; am rechten Fußrücken, über den Metakarpalgelenken saßen Knötchen von lividroter Farbe, leicht rauher Oberfläche, stark verdicktem Epithel und feinen Gefäßektasien. Diese Knötchen waren nicht nur nach Sitz und Aussehen, sondern auch histologisch dem Angiokeratoma gleich. *Volk* lehnt ein zufälliges Zusammentreffen von Lupus erythematodes und Angiokeratoma ab und glaubt annehmen zu dürfen,



daß die angiokeratomähnlichen Bildungen hier zum Lupus erythematodes gehören. Wenn also in diesem Falle ein Zusammenhang mit Tuberkulose klinisch deutlich ausgesprochen war, so muß doch betont werden, daß im histologischen Bilde nichts Charakteristisches für Tuberkulose zu finden war.

In unserem Falle war nur Sitz und klinisches Bild dem des Angiokeratoms gleich; histologisch handelte es sich um ein Tuberkulid. Eine tuberkulöse Drüse war vorhanden, die auf eine Tuberkulininjektion deutlich reagierte. Eine Pirquet-Reaktion im Herde war positiv, sonst aber reagierten die einzelnen Herde nicht. Erwähnenswert ist der Erythma induratumähnliche Herd in der Subcutis des linken Oberschenkels; ähnliche (5) wurden provokatorisch durch die Tuberkulinreaktion und in größerer Anzahl (16) durch Bestrahlung der tuberkulösen Drüse hervorgerufen (vgl. *Rosenbaums* 2 Fälle von provoziertem Lichen scrofulosorum). Vergrößerte Lymphdrüsen oder Lymphknoten, die durch die Toxinwirkung reagierten, glaube ich ausschließen zu dürfen, da sie alle unverschieblich in der Subcutis saßen. Die histologische Untersuchung wurde verweigert. Unter Allgemeinbehandlung trat rasche Heilung ein, die bis heute anhält, was auch gegen Angiokeratoma spricht.

Fabry kam unter Zusammenfassung aller bekannten Fälle zu dem Ergebnisse, daß man ein häufig beobachtetes Angiokeratoma digitorum acroasphycticum neben dem sehr seltenen Angiokeratoma corporis naeviforme unterscheiden müsse. Das Primäre sei die Gefäßerweiterung, der erst die Hyperkeratose oder Warzenbildung folge. Soviel steht aber fest: Zum Zustandekommen des echten Angiokeratoma Mibelli gehört außer Akroparese noch eine gewisse Disposition der Gefäße zur Erweiterung (*Escande*), denn sonst müßte diese Krankheit weit öfters zur Beobachtung gelangen, wie *Volk* ganz richtig bemerkt. Ob die Tuberkulose ein so gewichtiges ursächliches Moment darstellt, wie manche Autoren annehmen (*Leredde* und *Milian*, *Hamy*, *Pautrier*, *Ehrmann*) bleibe dahingestellt. Zur Erklärung scheint mir dies nicht unbedingt notwendig zu sein.

Maßgebend für das Entstehen bestimmter Formen von Hautefflorescenzen ist vor allem der Boden, auf dem sie aufgehen. Ein Psoriatiker z. B. bekommt keine Schwielen (*Samberger*) infolge einer spezifischen Eigenschaft seiner Haut. Warzen und Condylomata acuminata sind identische Prozesse, nur durch den verschiedenen Feuchtigkeitsgrad ihres Nährbodens klinisch verschieden gestaltet (*Waelsch*). Und so gehört zur Hervorbringung eines Angiokeratoms eine ganz bestimmte Hautdisposition, die sich, wie wir annehmen, aus mehreren Faktoren zusammensetzt, von denen uns vorläufig zwei bekannt sind; die Akroparese und Nachgiebigkeit der Hautcapillaren. Mit Hinblick

auf diese Annahme können wir uns vorstellen, daß — in meinem Falle — bei einem Individuum mit Akroparese ein Krankheitsprozeß ein *klinisch* dem Angiokeratom ähnliches Bild macht. Ein Individuum mit Akroparese und Gefäßdisposition bekommt — Fall *Volk* — *klinisch und histologisch* dem Angiokeratoma Mibelli ähnliche Herde. Zum Zustandekommen eines echten Angiokeratoma Mibelli gehört daher wahrscheinlich außer der Akroparese und Gefäßdisposition noch eine oder mehrere Komponenten, die wir aber noch nicht kennen. Wenn wir eine so beschaffene Haut als Angiokeratomhaut bezeichnen, so ist klar, daß es sich hier nur um eine Umschreibung eines Zustandes handelt, dessen Ursache wir nicht vollkommen kennen. Aber dieser Begriff erleichtert die Auffassung dieses rätselhaften Krankheitsbildes und kann die Widersprüche betreffs der Ätiologie verständlich machen, wenn auch nicht restlos klären:

Die verschiedensten Ursachen — äußere (Erfrierung) und innere (Toxine) — können bei dazu disponierten Individuen (Angiokeratomnaturen) ein klinisch gleiches Bild auslösen. Daß Tuberkulose so häufig als Nebenbefund erhoben wird, erklärt sich aus der Häufigkeit der Tuberkulose im Vergleich zu den anderen Krankheiten. Die Seltenheit des Angiokeratoms aus der Seltenheit des Zusammentreffens aller notwendigen Dispositionsfaktoren bei einem Individuum.

Literatur.

Dubois, Schweiz. dermatol. Ges. 23. VII. 1914. — *Fabry*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, H. 2, 1916. (Umfaßt die gesamte Literatur bis 1913.) — *Derselbe*, Dermatol. Zeitschr. 1915, H. 1. — *Fischkin*, Chicago dermatol. soc., 20. X. 1920. — *Fonss*, Hospitalstidente **64**, Nr. 30, 1921. — *Grouven*, Dermatol. Wochenschr. 1922, S. 378. — *Hoop*. — *Knowsley Sibley*, Royal Soc. of. Med., 21. X. 1915. — *Kumer*, Wien. dermatol. Ges., 9. VI. 1921. — *Kusnitzky*, Schles.dermatol. Ges., 29. VI. 1921. — *Martinotti*, Goirn. ital. malatt. vener. e d. pelle **62**, 307. 1921. — *Mietscherling*, Dissert., Leipzig 1919. — *Volk*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 423. — *F. Parkes Weber*, Brit. Journ. of dermatol., 1918.



Studien über die Beziehungen zwischen Lupus und der sogenannten chirurgischen Tuberkulose.

Von
Carl With (Kopenhagen).

(Mitteilungen aus der Hautklinik des Finseninstituts [Dir.: Oberarzt *Axel Reyn*].)

(Eingegangen am 14. August 1922.)

Die Beziehungen von Lupus und Skrofulose zur Tuberkulose waren seit Beginn des vorigen Jahrhunderts Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und eifriger Diskussion. Durch klinische Untersuchungen über die Häufigkeit ihres Zusammentreffens gelangte man verhältnismäßig bald zur Einsicht des Zusammenhangs zwischen Lupus und Skrofulose. Erst etwas später erkannte man, daß beide Krankheitsbilder auf Tuberkulose beruhen. Die Standpunkte stießen recht scharf aufeinander, unter den Gegnern des Einheitsgesichtspunktes können so bedeutende Forscher wie *Virchow* aufgeführt werden. Der letzte entscheidende Kampf über diese Frage wurde sozusagen ausgekämpft auf dem internationalen medizinischen Kongreß zu Kopenhagen 1884, wo *Kaposi* als letzter Repräsentant des älteren Gesichtspunkts von *Doutrelepont*, *Leloir*, *Neisser*, *Pick* und *Unna* hart bedrängt wurde. Seitdem, kann man wohl sagen, ist die ätiologische Einheit von Lupus und Tuberkulose allgemein anerkannt; die Zeit hat inzwischen gelehrt, daß „die französische Schule", deren Hauptrepräsentant *Bazin* war, in unwesentlichen Punkten, z. B. darin unrecht hatte, ohne Vorbehalt den Lupus erythematodes zur Tuberkulose zu zählen. Schließlich haben Untersuchungen der jüngsten Zeit gezeigt, daß diejenigen, die einen gewissen Konnex zwischen Lupus, „Skrofulose" und Syphilis betonten, nicht so völlig unrecht hatten, wie bisher angenommen wurde.

Als Kuriosum sei angeführt, daß man noch im Jahre 1880 (*Neumann*) zur Klarstellung der Frage einen Lupuskranken mit dem Resultat syphilisierte, daß er ein ausgedehntes papulöses Syphilid bekam und damit feststellte, daß seine Krankheit nicht syphilitisch war. Jetzt ist es wohl nicht nur in der Dermatologie, sondern auch in der gesamten Medizin anerkannt, daß es nur wenige klinische Symptome gibt, die

notwendigerweise einem bestimmten Virus zugeschrieben werden müssen; für viele Symptome gilt es, daß sie von verschiedenem Virus verursacht werden können. Es steht ja jetzt fest, daß die Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und Syphilis der Haut, des Unterhautgewebes, der Knochen und Genitalorgane klinisch unmöglich sein kann. Man sieht von Mal zu Mal, namentlich wenn die Wassermann-Reaktion negativ ausfällt, daß eine Syphilis verkannt wird und hier und da schwere Eingriffe vorgenommen werden, ohne daß die Wirkung antisyphilitischer Behandlung versucht und ohne daß ein Tierversuch gemacht wurde.

Nachdem man in den letzten Jahren verstehen gelernt hat, daß Verlauf und Symptome einer Krankheit nicht durch die Art eines Parasiten allein erklärt werden, sondern auch durch seinen Typus innerhalb der Art und nicht nur durch die Widerstandsfähigkeit des Organismus im allgemeinen, sondern auch durch seine Abhängigkeit von eventuellen früheren Infektionen, sind innerhalb der Tuberkulose eine Reihe von neuen Problemen entstanden. Man kann das sozusagen in der Weise ausdrücken, daß die alte „Skrofulose"-Frage wieder aktuell geworden ist. Eine Behandlung dieser Frage wird man in *Lewandowskys* Lehrbuch und in *Würtzens* Abhandlung in der Festschrift für das Finseninstitut finden. Von diesem Gesichtspunkt aus habe ich diese Frage wieder aufgenommen, da es einer der Wege zum Verständnis des Verhältnisses zwischen Lupus und anderen Formen chirurgischer Tuberkulose ist, an einem großen Material dem Zusammentreffen der Krankheitsbilder nachzuspüren.

Da ich aus anderen Gründen unsere sämtlichen Lupus-Journale bis Ende 1920 (im ganzen fast 3000) durchsah, notierte ich mir auf Zählkarten, wenn Angaben über andere Tuberkulose-Formen oder über das Entstehen eines vorhandenen Lupus aus anderen Tuberkulose-Formen vorlagen. Ich habe aus praktischen Gründen nichts berücksichtigen können, was nach der ersten Beobachtung dazugekommen ist, obwohl zugegeben werden muß, daß diese Ergänzung recht günstig gewesen wäre, da sie weniger auf den Angaben der Patienten basiert gewesen wäre. Auf Aufforderung meines damaligen Chefs, Oberarzt *Reyn*, habe ich dieses Material durch Durchsicht von etwa 1200 Journalen über Patienten mit chirurgischer Tuberkulose ergänzt, um Aufklärung darüber zu bekommen, wann und wie häufig man Lupus bei diesen Patienten beobachtet.

Obwohl dieses Material infolge seiner Größe, und da es von derselben Klinik stammt, das bestmögliche sein dürfte, darf man sich doch nicht der Tatsache verschließen, daß es mit großen Fehlerquellen behaftet ist, jedes nach seiner Art, das wird für jeden Abschnitt einzeln behandelt werden, aber von vornherein kann man als allgemeine Kritik



feststellen, daß Lupus-Journale, deren Anamnesen im Verlaufe von fast 25 Jahren von vielen verschiedenen Leuten aufgezeichnet sind, unmöglich von gleichem Wert, namentlich in bezug auf eine Frage sein können, die die Journalschreiber nicht interessiert hat. Im folgenden will ich zunächst mit der Häufigkeit des Zusammentreffens von Lupus und chirurgischer Tuberkulose mich beschäftigen, dann mit der Häufigkeit, mit der Lupus von Tuberkulose in Lymphomen, Subcutis, Knochen und Gelenken entsteht, und schließlich mit der Tendenz letztgenannter Tuberkuloseformen, Lupus zu machen. Das Verhältnis von Lupus und Augenkrankheiten, Lupus und Lungentuberkulose sowie Lungentuberkulose und chirurgischer Tuberkulose ist kürzlich in Abhandlungen von *Lundsgaard*, *Ostenfeldt* und *Würtzen* behandelt worden.

I. Zusammentreffen von Lupus mit Tuberkulose in Lymphomen, Subcutis, Knochen und Gelenken bei etwa 3000 Lupuskranken.

Wie gesagt, bilden die Basis dieser Untersuchungen 2927 Lupusjournale; ich habe nur die Affektionen, die sich bei der Aufnahme fanden, oder Narben nach ihnen, mitgezählt. Was die tuberkulösen Affektionen in den Urogenitalorganen, den Intestina und Meningen betrifft, so haben wir solche nur äußerst selten beobachtet und haben sie bei der speziellen Natur unseres Materials nicht zum Gegenstand unserer Untersuchungen machen können. Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß unser Material notwendigerweise recht heterogen werden mußte, abhängig, wie es ist, von der Sorgfalt des Journalschreibers und von dem, was nach seiner Auffassung wesentlich und unwesentlich war. Im ganzen muß man ja die gefundenen Zahlen als Minimumzahlen ansehen, da mangelnder Nachweis ja nicht mit mangelnder Affektion identisch ist, und da man damit rechnen muß, daß viele Kranke mit unbedeutendem Lupus und mit schwerer anderweitiger Tuberkulose das Institut nicht aufgesucht haben. Trotz dieser Mängel aber glaube ich doch, daß die Durchsicht unseres Materials unbedingt wesentliche Aufklärung über diese Frage geben wird. Eine Untersuchung darüber, welche der beiden Tuberkuloseformen die primäre war, wäre durchaus von Interesse, wurde aber nicht vorgenommen. Hierüber gibt es schon von alter Zeit her, als der Zusammenhang zwischen Lupus und Skrofulose noch keine feststehende Tatsache war, eine bedeutende Literatur. Unter den ersten, die für die nahe Verwandtschaft von Skrofulose und speziellen tuberkulösen Lymphomen eintraten, war *Bazin* (1861), *Volkmann* (1875) und *Erasmus Wilson*. In Dänemark betonte weiland *Erik Pontoppidan* in seiner Disputation 1876 den gleichen Standpunkt; er fand unter 99 Patienten mit Lupus 55 mit Lymphomen, 6 mit bestehendem und 8 mit abgelaufenem Skrofuloderma; Gelenk- und Knochentuberkulose fand sich bei 6, Narben davon bei 3.



Felix Bloch berichtet in einer interessanten Arbeit (1886) über Komplikationen bei 144 Lupuskranken; im folgenden habe ich, im Gegensatz zu *Bloch*, sowohl solche Komplikationen, die in direkter Verbindung mit Lupus standen, als auch solche, wo das nicht der Fall war, zusammengelegt: 54mal fanden sich chronische, nicht suppurierende Lymphome, 30mal suppurierende, 2mal alte Skrofulose und 12mal Gelenk- oder Knochenaffektionen.

In seiner Disputation 1887 berichtet *Nicolai Holm* über vorhandene oder abgelaufene Skrofulose bei 60 von 124 Kranken, bei 53 Pat. fanden sich Lymphome oder Narben von solchen und bei 14 Tuberkulose in den Knochen oder Gelenken. Im Jahre 1888 teilte *Hutchinson* mit, bei 28% seiner Lupuskranken (70 an der Zahl) Skrofulose gefunden zu haben, und der deutsche Autor *Faber* fand Lymphome bei 20 von 22 Lupuskranken.

Leloir macht (S. 209—211) in seiner klassischen Arbeit (1892) recht genaue Angaben über die verschiedenen Komplikationen dieser Art bei seinen 312 Lupuskranken. Präaurikuläre Lymphome fanden sich 6mal auf der rechten und 5mal auf der linken Seite, in der Regio submentalis (Reg. myloidea et subhyoidea) 20mal, in der Reg. submaxillaris 59mal rechts und 62mal links, in der Reg. sternocleido-mastoidea 9mal rechts und 20mal links, in der Reg. lateralis colli 21mal rechts und 23mal links, und in der Reg. supraclavicularis 2mal rechts und 12mal links; 3mal fand sich eine Geschwulst der rechten und einmal der linken Cubitaldrüse; 9mal in der rechten und 3mal in der linken Axilla, und 10mal der rechtsseitigen, und 5mal der linksseitigen Inguinaldrüsen. Ich habe bei *Leloir* keine zusammenfassende Aufstellung über von Lymphomen befallene Kranke finden können. Wenn *Jadassohn* in Mračeks Handbuch 87% angibt, so wird diese Zahl durch Zusammenlegung aller genannten Zahlen erhalten, was kaum korrekt ist. Narben nach Skrophulodermen fanden sich 66mal. Von „Gommes scrofulo-tuberculeuses en voie d'évolution" fanden sich 42 in der Cutis, 48 in der Subcutis und 24 nach Lymphomen. Synovitiden fanden sich 4mal auf dem Handrücken und 3mal an den Unterschenkeln. Reine Ostitiden fanden sich in frischem Zustand 4mal und als Narben 6mal. Narben nach Gelenktuberkulose fanden sich 6mal; 3mal war das Handgelenk, 4mal das Fingergelenk angegriffen, 2mal war es das Kniegelenk, 4mal das Fußgelenk, 2mal die Articul. metatarso-phalangea und 4mal die Wirbelsäule.

Lenglet gibt in der „Pratique dermatologie" (1902) eine kurzgefaßte Übersicht über unser Wissen, bringt aber über die Frage nichts Neues. In einer wichtigen Arbeit mit zahlreichen Tabellen, die jedoch nicht ganz durchgearbeitet sind, hat *Grouven* (1902) über das Material der Doutrelepontschen Klinik in Bonn (vom 1. X. 1880 bis 1. IV. 1902) berichtet. Man hatte hier 115 Fälle colliquativer Tuberkulose ohne Lupus und 1015 Lupusfälle untersucht, von denen 102 (d. h. 10%) durch Skrofuloderma kompliziert waren. Nach Ausscheidung von 368 nicht genügend untersuchten Kranken bin ich auf Grundlage seiner Tabellen zur folgenden kleinen Tabelle gekommen (vgl. auch *Jadassohn* S. 301):

Knochenkrankheiten.

	Zahl der Pat.	% mit Lymph.	% mit Knochenerkr.	% mit Gelenkerkr.
Lupus ohne Tbc. colliquat. . . .	621	30,8	8,5	2,9
Lupus + Tbc. colliquat.	81	37,0	6,1	2,5
Tbc. colliquat. ÷ Lupus	60	48,0	5,0	1,7

Sehnenscheidentuberkulose fand sich ein einziges Mal und 2mal Urogenital-Tuberkulose. Narben nach suppurativen Lymphomen fanden sich nur bei 11 Lupus-

kranken. *Jadassohn* hat in Mračeks Handbuch die Häufigkeit der Tuberkulosis colliquativa eingehend behandelt und die *Grouven*schen Tabellen (S. 226) bearbeitet. Er führt an, daß *Colcot Fox* Lymphome bei 37,5% fand und *Shiele* bei 44%. Auf Details in bezug auf andere Formen chirurgischer Tuberkulose geht er nicht ein. *Lewandowsky* (1916) läßt sich in seiner verdienstvollen Arbeit auf Würdigung der Häufigkeit des Zusammentreffens von Lupus und chirurgischer Tuberkulose in dem interessanten Abschnitt über die colliquative Tuberkulose nicht ein. Als *Frederik Grön* eine Rundfrage über Komplikationen bei Lupus bei den nordischen Ärzten machte, bekam er Angaben über 145 Lupuskranke; bei 60 von ihnen fanden sich Lymphome (inkl. die suppurierenden). Über Tuberkulose in Gelenken und Knochen wurden keine Angaben gemacht. Kürzlich leitete *Lancashire* auf einer Sitzung der Brithish med. Association in Newcastle die Diskussion über das Verhältnis zwischen visceraler und cutaner Tuberkulose ein, aber auf die Verhältnisse beim Lupus geht er nicht besonders ein.

Würtzen hat sich in seiner oft erwähnten Arbeit über Lupus und Lungentuberkulose auch mit anderen Tuberkulose-Formen beschäftigt; da sein Material nur ein in bezug auf die Lungen besser bearbeiteter Teil des meinen ist, will ich mich begnügen, auf seine Arbeit zu verweisen (s. spez. Tab. S. 327).

Wenn man das Verhältnis zwischen Lupus und den anderen Tuberkuloseformen behandeln will, würde es natürlich wünschenswert sein, über die Häufigkeit dieser Krankheit, verglichen mit anderer Tuberkulose, Angaben zu haben. Nach der dänischen Medizinalstatistik von 1919 wurden für das ganze Land 3071 Fälle von Tuberkulose in Lungen und Kehlkopf (ca. 1‰) gemeldet. *With* fand zusammen mit *Sören Hansen*, daß die Zahl der Lupuskranken (behandelter und unbehandelter) auf 2—3000, ca. 1‰ angeschlagen werden müsse. Nach *Lancashire* fand *Osborn* für „Borrough of Salford", daß folgende Personenzahl im Laufe von 5 Jahren gemeldet war: Lungentuberkulose 3036, Lymphome 271, Abdominaltuberkulose 149, Hauttuberkulose 77 und wegen anderer Formen 123 Kranke. Selbst wenn eine solche Statistik in den Einzelheiten nicht viel bedeutet, läßt sie doch erkennen, wie verhältnismäßig selten im Vergleich zur Lungentuberkulose die anderen Formen sind. Nach *Ostenfeldts* Abhandlung in der Festschrift für das Finseninstitut fand sich 641 mal chirurgische Tuberkulose unter 5779 Pat., die im Laufe von 5 Jahren in den Sanatorien der Nationalvereinigung behandelt waren. Die Häufigkeit war, wie zu erwarten, größer bei Kindern, indem unter 960 Kindern vom Julesanatorium mit manifester Lungentuberkulose, Tuberkulose in den oberflächlichen Lymphomen 302 mal und andere Formen chirurgischer Tuberkulose 138 mal notiert ist. Nach *Ostenfeldts* Aufstellung (1916) von Erwachsenen mit chirurgischer Tuberkulose exklusive Tuberkulose in Lymphomen fanden sich im ganzen Land 1137 Kranke; selbst wenn diese Zahl zu klein wäre, läßt sie doch gut erkennen, um wie kleine Zahlen es sich für die ganze Bevölkerung handelt. *Jadassohn* schlägt die Prozentzahl der Tbc. colliquativa auf 2% der Hautkranken seiner Klinik (Scabies exklusive) an. Vergleicht man diese recht zufälligen statistischen Proben mit dem in der historischen Einleitung gefundenen Prozentsatz, so sieht man ohne weiteres, wie groß der Unterschied ist.

A. Die Häufigkeit der Lymphome bei Lupus.

Außer den früher erwähnten Fehlerquellen muß bei den Lymphomen eins berücksichtigt werden, nämlich daß die Differentialdiagnose zwischen tuberkulösen und nicht tuberkulösen, nicht suppurierenden Lymphomen rein klinisch sehr schwierig, um nicht zu sagen unmöglich ist. Es ist wohl auch kein Zweifel, daß man an einem Ort wie dem Finseninstitut etwas allzu geneigt ist, die Diagnose tuberku-



löses Lymphom an Stelle Lymphom bei Lupuskranken zu stellen. Es liegt daher auf der Hand, daß ein gewisser Prozentsatz der Lymphome, die wir im folgenden mitrechnen, auf Mischinfektion bei Lupus beruhen, auf cariösen Zähnen und chronischen Erkrankungen der Tonsillen, die im übrigen nicht selten tuberkulöser Natur sind, aber ich glaube, man kann davon ausgehen, daß die Hauptmasse auf Tuberkulose beruht. Noch auf eine Fehlerquelle muß ich aufmerksam machen, nämlich daß die Zahl der Halslymphome im Vergleich mit den Lymphomen in inguine und axilla sicher verhältnismäßig zu hoch ist, weil es erfahrungsgemäß sehr schwierig ist, ambulante Kranke mit der Hauptkrankheit im Gesicht an den bedeckten Stellen zur gründlichen Untersuchung zu bekommen. Die Lymphome werden mitgezählt, wenn sie als haselnußkerngroß oder größer angegeben werden.

Im Gegensatz dazu, wie ich bei den suppurierenden Lymphomen vorgegangen bin, habe ich Angaben über abgelaufene Affektionen von Lymphdrüsen nicht berücksichtigt, da die Fehlerquellen dann zu groß würden.

Wie aus Tab. I hervorgeht, besteht, wie zu erwarten ist und wie von *Jadassohn* betont wird, für alle Lokalisationen eine bedeutende Abnahme der Zahl von Lymphomen bei Lupuskranken, wenn wir von der Kindheit zum Alter heraufgehen. Von Kindern unter 15 Jahren sind 69% befallen, von Erwachsenen von 50—80 Jahren nur 32,6%. Dasselbe macht sich mit großer Regelmäßigkeit für die verschiedenen Lokalisationen geltend, eine einzige Ausnahme betrifft jedoch die Reg. cubit., da wir bei Kindern vor dem vollendeteten 15. Jahr 0,8%

Tabelle I. Zur Illustrierung der prozentualen Häufigkeit von Lymphomen in den verschiedenen Altersklassen bei Lupus.

	Männer		Weiber		Männer und Weiber	
	Lupuszahl	% Lymph.	Lupuszahl	% Lymph.	Lupuszahl	% Lymph.
0—14	184	62,5	326	73,9	510	69,8
15—19	184	68,5	331	54,4	515	59,4
20—24	133	51,1	283	43,1	416	45,7
25—49	251	49,0	907	34,5	1158	37,7
50—80	47	36,2	281	32,0	328	32,6
0—80	799	56,2	2128	44,5	2927	47,7

Tabelle II. Zur Illustrierung der Häufigkeit, mit der die Hauptlokalisationen bei 2927 Lupuskranken von Lymphomen befallen waren.

	Hals	Axilla	Inguin.	Reg. praeauricular.	Reg. mand. gen.
Mann	50,6%	5,3%	2,3%	2,1%	1,0%
Weib	42,7%	2,6%	0,9%	1,2%	0,5%
Summa	44,9%	3,3%	1,4%	1,8%	0,6%



fanden, aber bei Patienten zwischen 15 und 20 Jahren 1 %. Die Zahlen für diese Gruppe sind jedoch so klein, daß sie sozusagen die Regel bestätigen. Die Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen erkennt man aus Tab. II. Die verschiedenen Partien des Halses waren bei 1141 von 2927, bei etwa 44,9% befallen. Der Hals allein war bei 39,0% befallen, d. h. bei 94,5 % der Erkrankten. Die nächsthäufige Lokalisation waren die Axillen, die bei 3,3 % befallen waren (die Axillen allein nur bei 0,4 %), darnach folgt die Regio praeauricularis bei 1,8 % die Inguina bei 1,3 % (allein bei 0,1 %), Reg. mandibularis bei 0,6 %, Reg. cubitalis bei 0,5 % und Reg. retroauricularis 0,3 %, während der Nacken nur bei 2 Kindern befallen war.

Was den Unterschied in der Häufigkeit bei den beiden Geschlechtern betrifft, so ergibt die Tab. II, daß der Prozentsatz bei Männern für alle Gruppen größer ist, ausgenommen die beiden sehr kleinen, nämlich der Nacken und die Regio postauricularis. Der Nacken war bei den Männern nicht befallen, und die Lymphome hinter dem Ohr fanden sich bei 4 Männer und 4 Weibern. Dieses Überwiegen der Männer gilt jedoch nicht für alle Altersklassen, denn es zeigt sich, daß der Prozentsatz der Mädchen mit Lymphomen für alle Lokalisationen, ausgenommen die Reg. praeauricularis (wo 7,0 % Knaben gegen 1,5 % Mädchen sind), Inguina (3,8 % Knaben gegen 3,1 % Mädchen) und Axillae (7,1 % Knaben gegen 6,1 % Mädchen) bedeutend größer als der der Knaben ist. Daß der Prozentsatz der befallenen Männer gleichwohl so viel größer ist, beruht namentlich auf der Altersklasse zwischen 15 und 50 Jahren, da der Unterschied zwischen Mann und Frau zwischen 50 und 80 geringer ist. Was die Altersgruppen innerhalb der Gruppe 15—50 Jahre betrifft, so scheint der maximale Unterschied zwischen Männern und Frauen sich namentlich zwischen 15 und 20 Jahren geltend zu machen, zum mindesten, was die Hauptgruppe der Halslymphome betrifft; Halslymphome fanden sich bei 63,6% Männern zwischen 15 und 20 Jahren, aber nur bei 52,9% Weibern; vor dem 15. Jahr waren die Zahlen etwa 53,8% bei Männern und 69,9% bei Weibern für den Hals. Der Geschlechtsunterschied kann auch so ausgedrückt werden, daß die regelmäßige Senkung, die am Gesamtmaterial nachgewiesen wurde, auf eine so ausgesprochene Weise für die Männer gebrochen ist, und wenn sie überhaupt für diese Altersklasse nachweisbar ist, beruht das ausschließlich auf der großen Zahl der lupuskranken Frauen. Für eine Erklärung, wenn eine solche überhaupt zu geben wäre, wäre es notwendig, den Prozentsatz in den kleineren Gruppen (namentlich zwischen 10 und 20 Jahren) zu untersuchen, was, wenn man die kleinen Zahlen bedenkt, vermutlich mit einer zu großen Fehlerquelle behaftet wäre. Der mutmaßliche Einfluß dieser Pubertätsjahre auf die Verhältnisse beim Lupus hat im übrigen in dem von *With* nachgewiesenen Verhalten eine Ana-



logie, daß der Nasenlupus bei Kindern seltener als bei Erwachsenen ist, und daß die prozentuale Häufigkeit bei Mädchen größer als bei Knaben zwischen 10 und 15 Jahren ist.

Bei den Lymphomen habe ich, wie erwähnt, die Angaben über frühere „Drüsen" ebenso wie bei den suppurierenden Lymphomen nicht berücksichtigt; ich habe jedoch notiert, wenn sich Angaben über eine abgelaufene Affektion fanden. Es gilt als Regel, daß Angaben über abgelaufenes Lymphom mit dem Alter zunehmen.

B) Die Häufigkeit subcutaner Affektionen beim Lupus.

Wenn wir im folgenden die Subcutis als eine besondere Gruppe nehmen, so sind wir uns klar darüber, daß begründete Einwendungen dagegen gerichtet werden können, nämlich die, daß das Material sehr heterogen ist, da es sowohl die sekundären Tuberkulosen umfaßt als auch die autogene subcutane Tuberkulose, die „gommes scrophuleux", die in der Subcutis in der Regel als „Metastase" von entfernteren tuberkulösen Prozessen entstanden sind, nicht dadurch, daß eine benachbarte Affektion, z. B. in den Lymphdrüsen oder Knochen, sich direkt hierin ausgebreitet hat. Diese Prozesse sind ja in der Regel gering an Zahl, aber man beobachtet doch hier und da eine disseminierte Aussaat. In der Regel werden sie recht schnell eitern und Abscesse bilden, die nur durch ihren Sitz von suppurierenden Lymphknoten unterschieden werden können. Selbstverständlich hat man alle Übergänge zwischen dieser, der colliquativen Tuberkulose und den mehr chronischen Prozessen zu erwarten, die ab und zu als identisch mit *Dariers* subcutanen Sarkoiden oder mit Tuberculosis indurativa angesehen werden müssen.

Durch Vergleich dieses Abschnittes mit den Abschnitten über die verschiedenen Lokalisationen der Lymphome, Gelenke, Knochen und Sehnenscheiden wird man sich in der Regel leicht orientieren, wie häufig ursprünglich subcutane Prozesse sind. Wo diese sich an denselben Lokalisationen wie sekundäre finden, können sie sehr schwer voneinander zu unterscheiden sein.

Bei den Lymphomen berücksichtigten wir eine abgelaufene Affektion nicht, da die Angabe, daß in der Kindheit „Drüsen" vorhanden gewesen seien, ja keinen besonderen Wert hat. Dagegen haben wir Narben oder subcutane Prozesse berücksichtigt, da diese ja, wo keine Angaben über das Gegenteil vorliegen, mit einem abgelaufenen tuberkulösen Prozeß praktisch identisch sein werden.

Wenn wir im folgenden die Prozentsätze zwischen 0—14 und 0—80 Jahren behandeln, die in den übrigen Altersklassen aber nicht, so haben wir vorhandene und abgelaufene Prozesse in dem in Betracht kommenden Zeitraum zusammengefaßt, da alle Prozesse ja notwen-

15*



digerweise innerhalb der Zeiträume entstanden sein müssen. Wir sind uns jedoch klar, daß wir hier mit Minimumzahlen rechnen, indem wir nur die sich bei der ersten Untersuchung findenden Affektionen mitgerechnet haben, nicht aber die, die sich beim selben Patienten später entwickelt haben.

Unter unseren 2927 Lupuskranken fand sich 955mal (32,6%) Miterkrankung des subcutanen Gewebes (frisch bei 417, Narben davon bei 538). Die Häufigkeit war bei Männern etwas größer, 38,5 gegen 30,4 bei Frauen. Was den Altersunterschied betrifft, so finden wir nach dem 15. Jahr eine recht gleichmäßige Senkung für die frischen Affektionen, nämlich von 24 bis etwa 10%, eine Senkung, die jedoch möglicherweise zweifelhafter Natur ist, da wir für die zwischenliegenden Altersgruppen die abgelaufenen Affektionen nicht haben mitrechnen können.

Bei den Männern ist das jedoch weit weniger ausgesprochen, da sich hier 17% zwischen 50—80 Jahren gegen nur 9,6% bei Frauen fanden. Der größere Prozentsatz der Männer gilt also überall und bleibt das Leben hindurch bestehen.

Was die abgelaufenen Affektionen betrifft, so finden wir, wie zu erwarten, eine Steigerung des Prozentsatzes in den hohen Altersklassen, das ist jedoch bei den Männern weniger ausgesprochen, wo der Prozentsatz für fast alle Altersklassen größer als bei Frauen ist. Weit die häufigste Lokalisation der Erkrankung der Subcutis ist der *Hals*, was selbstverständlich mit den Lymphomen hier in Verbindung steht. Bei 475 Frauen und 220 Männern, im ganzen 23,7%, fanden sich subcutane Prozesse oder entsprechende Narben. Die Häufigkeit war bei Männern größer als bei Frauen, nämlich 27,5% gegen 23,3%. Was den Einfluß des Alters auf die Häufigkeit der vorhandenen Skrophuloderme betrifft, so finden wir sowohl für die Frauen als auch für das gesamte Material einen recht beträchtlichen Abfall, namentlich nach dem 20. Jahr. Dieser Abfall ist weniger ausgesprochen als für die gesamte Subcutis, und gleichfalls weniger ausgesprochen bei den Männern. Was die Narben betrifft, so finden wir ziemlich ein und dieselbe Prozentzahl nach dem 15. Jahr, nicht eine, wie zu erwarten war, recht starke Steigerung mit den Jahren. Für die Männer bekommen wir eine recht starke Steigerung zwischen dem 25. und 50. Jahr, nämlich auf 21,1% gegen 16,5% zwischen dem 20. und 25. Jahr, und 12,7% zwischen 50 und 80 Jahren. Vor dem 15. Jahr war der Prozentsatz nur 6,5%.

Die Regio praeauricularis und Regio mandibularis genae wies, wie in Tab. IV zu sehen ist, ähnliche Verhältnisse wie der Hals auf, die erste Partie war jedoch nur in 3,0% und die zweite in 3,4% befallen.

Wenn wir die Häufigkeit der colliquativen Tuberkulose in der Gesichtspartie, wo keine Lymphdrüsen vorhanden sind, mit der präauri-



cularen und mandibulären Region vergleichen, finden wir weit niedrigere Zahlen. In der Regio nasalis genae fanden wir Tuberc. coll. oder entsprechende Narben bei 6 Männern und 10 Frauen (0,5%), und in der Reg. centralis bei 8 Männern und 16 Frauen. In der Reg. zygomatica zeigte sich Tuberc. colliquativa bei 29 Patienten, im ganzen 1%; die verhältnismäßig große Häufigkeit in dieser Region muß jedoch zum Teil mit einer fast immer offenen Ostitis des Jochbeins in Verbindung gesetzt werden, die bei 11 Frauen und 12 Männern beobachtet wurde; darnach sollte die Affektion nur 6 mal in der Subcutis entstanden sein. Man mußte sie hier seltener als in der Reg. nasalis und centralis erwarten, da die Affektion an ersterer Stelle sicher von kleinen auf dem musculus buccinatorius liegenden Lymphknoten und auf der anderen Stelle sowohl von da als auch von aberrierenden Lymphknoten der Bartregion ausgehen kann.

Tabelle III.

Zur Illustrierung der prozentualen Häufigkeit der beobachteten subcutanen Prozesse in den verschiedenen Altersklassen beim Lupus.

Alter	Männer		Weiber		Männer und Weiber	
	Lupuszahl	%	Lupuszahl	%	Lupuszahl	%
0—14*	184	26,1	326	23,9	510	24,7
15—19	184	23,4	331	20,2	515	21,4
20—24	133	20,3	283	17,3	416	18,3
25—49	251	18,7	907	10,2	1158	12,1
50—80	47	17,0	281	9,6	328	10,7
0—80*	799	38,5	2128	30,4	2927	32,6

*) Beim Alter 0—14 und 0—80 sind die Narben im Prozentsatz mitgerechnet.

Tabelle IV.

Zur Illustrierung der Häufigkeit, mit der die Hauptlokalisationen von subcutanen Prozessen bei 2927 Lupuskranken befallen waren.

Alter	Hals	Axillae	Inguina	Ober-extrem.	Unter-extrem.	Regio prae-auricul. gen.	Reg. mandi-bularis gen.	Reg. centralis gen.	Reg. nasal. gen.	Reg. zygo-mat. gen.
Männer ..	27,5	1,4	0,3	4,6	2,5	3,9	5,0	1,0	0,8	1,4
Weiber ..	22,2	1,1	0,1	5,6	1,6	2,7	2,8	0,7	0,5	0,8
beide zusammen	23,7	1,2	0,2	5,4	1,8	3,0	3,4	0,8	0,5	1,0

In der Schläfe fand sich Tuberc. colliquativa nur bei 2 Männern, in der Stirn bei 5 Frauen, am oberen Augenlid bei 2 Patienten, am unteren bei einem und an der Nase bei 5, das Kinn war bei 4 befallen und die Ohren bei 6 Patienten.



Die Nase war so gut wie nie Sitz colliquativer Tuberkulose, nämlich nur bei 3 Frauen, außerdem fanden sich Narben bei 2 Männern. Wenn man überdies beachtet, daß die colliquative Tuberkulose der Nase an der harten Nase sitzt, während der Lupus, wie u. a. von *With* betont wird, fast immer seine erste Lokalisation an der weichen Nase hat, kann man nicht ganz davon absehen, daß gewisse Formen von schnell wachsendem Lupus an der Nase ohne typische Lupusknoten, z. B. Lupus vorax *Leloir* S. 78 Lupus phagedénique, S. 79 „Lupus tuberculo-gommeux de Besnier") in Wirklichkeit zu Unrecht zum Lupus anstatt zu den colliquativen Tuberkulosen gerechnet sind. Dagegen spricht ja nicht, daß diese schnell wachsenden Formen von Nasenlupus sich im Anschluß an Lupus der Nasenschleimhaut entwickeln. Denn soviel ich sehen kann, ist man nicht berechtigt, die Bezeichnung Lupus für Tuberkulose der Nasenschleimhaut zu brauchen, jedenfalls wenn wir gleichzeitig als Gewißheit aussprechen, daß die beiden Tuberkuloseformen näher verwandt sind als Tuberc. colliquativa und Schleimhautlupus, ein Gesichtspunkt, den schon *Leloir* (S. 140) betont hat.

Was die Regio lacrymalis betrifft, so war oder war sie gewesen der Sitz subcutaner Affektion bei 38 Kranken (1,3%), nämlich bei 24 Frauen (1,1%) und 14 Männern (1,8%). Die Affektionen gehen hier ja oft von einer Dakryocystitis aus und stehen indirekt mit dem Schleimhautlupus in Verbindung. Diese Eigenschaft ist übrigens neulich in einer interessanten Arbeit von *Lundsgaard* behandelt. Skrophuloderma fand sich in der Regio retroauricularis bei 9 Frauen und 7 Männern (etwa 0,5%) und im Nacken bei 3 Männern.

Die suppurativen Lymphome in der Axilla fanden sich bei unseren Lupuskranken nur selten. Wenn die Subcutis am Thorax bei 35 Kranken (24 Frauen und 11 Männern), d. h. in 1,2% der Fälle befallen war, so beruhte das ebensosehr auf einer Ostitis sterni et costarum wie auf suppurativen Lymphomen in den Axillen. In den Inguina fanden sich subcutane Affektionen nur bei 3 Frauen und 1 Mann. Die Ellbogenregion war 34 mal (26 Frauen und 8 Männer) befallen, aber nur wenige Male beruhte das auf suppurierenden Lymphknoten, wie oft, habe ich nicht entscheiden können. Der Rücken war bei 12 Patienten, in der Regel im Anschluß an eine Spondylitis, angegriffen. Nächst dem Halse waren die Oberextremitäten die häufigst befallenen Lokalisationen, nämlich bei 157 (etwa 5,4%). Ein besonderer Geschlechtsunterschied ließ sich nicht nachweisen, da 5,6% Frauen und 4,6% Männer befallen waren. Was den Einfluß des Alters beim Gesamtmaterial dieser Gruppe betrifft, so ergaben sich bei den Männern ganz unregelmäßige Verhältnisse, bei den Frauen aber ein regelmäßiger Abfall in der Häufigkeit der frischen Affektionen. Die Zahlen sind jedoch recht klein.



Bei den Narben ergeben sich keine besonderen Schwankungen, da der größte Unterschied zwischen 2,1 und 3,7% beträgt. Was die verschiedenen Lokalisationen betrifft, so haben wir nur die Zahl für den Ellbogen festgestellt; der war Sitz subcutaner Prozesse bei 1,2% unserer Kranken (1,1% Frauen und 1,4% Männer); wir fanden hier keinen Altersunterschied von Interesse, in den meisten Fällen waren die subcutanen Prozesse im Anschluß an Knochenprozesse entstanden. Nur für die Männer haben wir das Verhalten in bezug auf die verschiedenen Lokalisationen festgestellt. Der Oberarm war 11mal befallen, der Ellbogen 10-, der Vorderarm 6-, die Hand 15- und die Finger 4mal. Die Subcutis der Unterextremitäten war angegriffen oder angegriffen gewesen bei 34 Frauen und 20 Männern, im ganzen 1,8%. Geschlechts- und Altersunterschied bietet kein Interesse. Für die Lokalisationen habe ich nur für die Männer Zahlen; der Schenkel war 15 mal angegriffen oder angegriffen gewesen, das Knie 4-, Unterschenkel 6- und der Fuß 4mal.

C) Die Häufigkeit tuberkulöser Knochenleiden beim Lupus.

Für die Entscheidung der Häufigkeit knöcherner tuberkulöser Affektionen bei Lupuskranken wäre es von einigem Interesse gewesen, zwischen offenen und geschlossenen Prozessen zu unterscheiden, was ich jedoch nicht getan habe. Wir haben sowohl die knöchernen Erkrankungen, die sich bei unseren Patienten bei der ersten Beobachtung fanden als auch die, wo Narben bestanden, mitgerechnet. Wenn wir dann den Prozentsatz von 0—14 Jahren betrachten, so rechnen sowohl die bestehenden als auch die abgelaufenen Prozesse als eine Gruppe, da die mit Narben notwendigerweise innerhalb dieses Zeitraums aktiv gewesen waren. Dasselbe gilt von der Altersklasse 0—80 Jahre; man muß sich jedoch klar machen, daß man von den 2927 Patienten zwischen 0—80 Jahren nur Minimumszahlen bekommt, da die tuberkulösen Ostitiden, die erst nach der ersten Untersuchung bei den jüngeren Altersgruppen auftraten, selbstverständlich nicht mitgerechnet sind. Schließlich haben wir nicht berücksichtigt, ob der Lupus oder die Knochenaffektion primär oder sekundär war, was natürlich nicht von geringem Interesse ist.

Wie aus Tab. V zu ersehen ist, waren Knochenaffektionen bei Frauen etwas häufiger als bei Männern (8,2 gegen 7,5). Aus der gleichen Tabelle geht ebenfalls hervor, daß dieser Unterschied in den verschiedenen Altersklassen sehr verschieden und daher mit den kleinen Zahlen zu eingehender Besprechung nicht geeignet ist. Was den Einfluß des Alters betrifft, so finden wir bei den bestehenden Affektionen eine Tendenz zur Senkung mit dem Alter, aber weit weniger regelmäßig als wie bei den Lymphomen, wie das aus der Tabelle zu ersehen ist.



Tabelle V.
Zur Illustrierung der Häufigkeit der Knochentuberkulose bei Lupus.

Alter	Männer		Frauen		Zusammen	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0—14*)	184	7,6	326	10,7	510	9,6
15—19	184	4,9	331	1,8	515	2,9
20—24	183	4,6	283	5,7	416	5,3
25—49	251	2,4	907	3,3	1158	3,1
50—80*)	47	6,4	281	3,2	328	3,7
	799	7,5	2127	8,2	2927	8,0

*) In dieser Altersstufe sind die Narben mitgerechnet.

Was die verschiedenen Lokalisationen betrifft, so sind die Oberextremitäten (inkl. Narben) am häufigsten befallen, nämlich 5% (4,7% für Männer und 5,1% für Frauen). Die Finger waren am häufigsten befallen, nämlich 72mal (2,5%), dann folgen die Hände 46 (1,6%), der Ellbogen 28 (1,0%), der Vorderarm 17mal und der Oberarm 6mal. Die Knochen der Unterextremitäten waren bei 1,6% erkrankt und erkrankt gewesen (1,7% Frauen und 1,3% Männer); verglichen mit den Oberextremitäten, wo die Altersklasse 0—15 Jahre am häufigsten befallen war, fand sich bei den Unterextremitäten diese Altersklasse nur selten erkrankt; das machte sich auch bei den Lokalisationen geltend, die sich am häufigsten repräsentierten, nämlich am Fuß 1,1% (bei 32 Patienten), Knie und Unterschenkel war je 6mal befallen und Os fem. 1mal. Als häufigste Lokalisation nach den Unterextremitäten kam die Columna mit im ganzen 42 Fällen (1,4%) meist bei Frauen, und für frische Affektionen ohne vortretenden Altersunterschied (vor dem 50. Jahr), da sich später keine frischen Fälle mehr fanden.

Alle folgenden Lokalisationen waren recht selten, nämlich Os zygomat. mit nur 17 Fällen, und ohne einen Unterschied im Geschlecht und Alter zu zeigen, dem man eine Bedeutung beilegen könnte. Die Rippen waren 10mal befallen und die Beckenknochen 7mal. Die Stirn war 1mal befallen, das Nasenbein und die Kieferknochen je 3mal.

D) Die Häufigkeit tuberkulöser Gelenke bei Lupuskranken.

Bei den Gelenkerkrankungen haben wir auch nicht zwischen offenen und geschlossenen Affektionen geschieden. Bei im ganzen 5% fand sich Gelenktuberkulose (63mal frische und 70mal Narben). Wie aus Tab. VI hervorgeht, war weder ein Alters- noch Geschlechtsunterschied von Interesse. Was die verschiedenen Artikulationen betrifft, so war das Sternoclaviculargelenk nur ein einziges Mal befallen. Das Schultergelenk war bei 3 Patienten angegriffen und 3mal fanden sich Narben. Die häufigst ergriffene Artikulation war das Ellbogengelenk, nämlich 2,1%, 28mal war die Affektion frisch und 33mal fanden sich



bei der ersten Beobachtung nur Narben. Nur 4mal war das Handgelenk selbst befallen, während die kleinen Gelenke an Hand und Fingern befallen waren oder gewesen waren 11mal frisch und 9mal als Narbe. Die Beckengelenke waren 8mal ergriffen und 11mal waren Narben; das Kniegelenk war angegriffen oder angegriffen gewesen bei 1,1% (frische Affektion 17mal und abgelaufene bei 16 Patienten), und schließlich waren die Fußgelenke bei 7 Patienten befallen und bei 7 fanden sich Narben.

Tabelle VI.
Zur Illustrierung der prozentualen Häufigkeit frischer tuberkulöser Gelenkerkrankungen bei Lupuskranken.

Alter	Männer		Frauen		beide zusammen	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0—14*)	184	3,8	326	2,8	510	3,1
15—19	184	3,3	331	1,5	515	2,1
20—24	133	3,0	283	2,8	416	2,9
25—49	251	2,4	907	1,9	1158	2,0
50—80	47	2,1	281	1,4	328	1,5
0—80*)	799	4,5	2128	4,56	2927	4,5

*) Beim Alter 0—14 und 0—80 sind die Narben mitgerechnet.

E) *Die Häufigkeit anderer Formen von Tuberkulose bei Lupus.*

Über diesen wichtigen und interessanten Gegenstand will ich mich sehr kurz fassen, teils weil gewisse Krankheitsgruppen außerhalb meiner Aufgabe liegen, nämlich die Tuberkulose der Lungen und Augen, die erfreulicherweise erst kürzlich eine kundige Behandlung von *Würtzen* und *Lundsgaard* gefunden hat, teils weil ich ursprünglich bei meinen Sammelkarten darauf nicht genügend Rücksicht genommen habe; das gilt für die Darm- und Nierentuberkulose wie auch für die Genitaltuberkulose; mit Ausnahme der erstgenannten waren diese Leiden sehr selten. Die tuberkulösen Sehenscheidenentzündung fand sich nur selten, kaum mehr als 10mal, Details sind nicht notiert. Tuberkulüse Lymphangitiden haben wir nur sehr wenige beobachtet. Von besonderem Interesse ist das Verhältnis des Lupus zu den Tuberkuliden, speziell zum Lichen scrophulosorum und den papulonekrotischen Tuberkuliden; aber da wir erst die letzten Jahre unsere Aufmerksamkeit auf diese Leiden gelenkt haben, eignen sie sich zu einer statistischen Bearbeitung nicht.

II. *Wie häufig entsteht Lupus vulgaris auf Grundlage von chirurgischer Tuberkulose.*

Der erste, der dafür eintrat, daß Lupus als direkte Propagation von chirurgischer Tuberkulose sich entwickeln könne, war *Volckmann* (1875), der einen Fall von Lupus nach einer Fistel von einer Spina ventosa entstehen und sich allmählich



über den ganzen Arm ausbreiten sah; er erwähnt jedoch, daß *Esmarch* früher sekundären Lupus nach Halslymphom gefunden hatte. Etwas später (1876) beschäftigte sich *Pontoppidan* in seiner Disputation mit der Frage, aber er konnte bei seinem Patientenmaterial in dieser Richtung keine Aufschlüsse beibringen. *Isidor Neumann* (1876) sah einen Lupus sich in der Haut über submaxillärem Lymphom entwickeln.

Raudnitz (1882) ist sich gleichfalls klar darüber, daß der Lupus auf Basis von Lymphomen entstehen kann, indem er schreibt: „Nachdem an Hals, Wange oder Kinn eine Drüsengeschwulst vereiterte und gewöhnlich spontan nach außen durchbrach, heilte der Absceß mit strahliger Narbe. Ein oder zwei Jahre später, selten erst nach längerer Zeit, beginnt die Narbe zu jucken und in ihr selbst oder in der nächsten Umgebung entsteht das erste „Lupusknötchen". Nach *Sachs* (1886) entstand Lupus auf Grundlage suppurierenden Lymphoms bei 5 Männern (von 61) und bei 2 Frauen (von 100). Der Verfasser zieht mit Recht den Schluß, daß ein solches Zusammentreffen weit häufiger sein dürfte, da die Pat. seltener über die Entwicklung ihres Lupus genauer Bescheid wissen. Leider führt er die Lokalisation nicht genauer an, aber vermutlich handelt es sich um die Hals-Backen-Gegend. Er bespricht die Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen nicht, abgesehen von der Primärlokalisation, diese war für den Hals acht. Der nächste Autor, der sich mit der Frage beschäftigt hat, ist *F. Block*, der (1886) in einer netten Arbeit recht eingehend diese Frage behandelt. Im Anschluß an 23 suppurierende Lymphome, die entweder spontan perforiert oder mit dem Messer geöffnet waren, wurden 21 Lupusfälle beobachtet — 8 im Laufe von 5 Jahren, 6 im Laufe von 10, 2 im Laufe von 15 Jahren, 2 im Laufe von 20 Jahren und 3 im Laufe von 25 Jahren; mindestens 15 Lupusfälle hatten den Hals befallen, dabei waren im ganzen 42 Fälle von Lupus beobachtet worden. Außerdem wurden 2 Fälle von Lupus an den Oberextremitäten nach tuberkulöser Ostitis beobachtet, 1 Fall von Lupus ausgehend von Hydrops gen., 1 von einem kalten Absceß an einem Nasenflügel und 3 nach Dakryocystitis. Fast gleichzeitig (1887) erwähnt *Nicolai Holm* es als eine feststehende Tatsache, daß Lupus sich direkt von tuberkulösen Prozessen aus entwickeln könne. Im Jahre 1892 gibt *Leloir* in seiner klassischen Arbeit in einem besonderen Abschnitt (S. 283—289) einen Bericht über diese Frage. Er behauptet, daß man, abgesehen von *Neumann*, außerhalb Frankreichs sich über diesen ätiologischen Zusammenhang zwischen Lupus und Skrofulose nicht klar gewesen wäre; er hat jedoch, wie aus unserer einleitenden Darstellung hervorgeht, nicht ganz recht hierin. Er berichtet über die Arbeiten der Franzosen hierbei. Autoren wie *Renouard*, inspiriert von *Besnier* (1884), *Leloir* selbst (seit 1884 in klinischen Vorlesungen) und *Cronier* (1887) haben mit Macht diesen ätiologischen Zusammenhang behauptet, unter Kämpfen, um zu beweisen, daß der Lupus eine Form der Tuberkulose wäre. was ja selbst von Männern wie *Kaposi* und *Virchow* bestritten wurde. Er macht darauf aufmerksam, daß an Stelle des Lupus ab und zu ein papillomatöser Lupus auf Grundlage chirurgischer Tuberkulose entsteht. Das hat *Besnier* nach Analfistel und mehrere Autoren nach Knochenprozessen gesehen. Aber diese spezielle Frage hat für uns bei dieser Arbeit kein besonderes Interesse, da unsere Grundanschauung im übrigen ist, daß die Entstehung von klinischem Lupus in hohem Grad von der Lokalisation abhängig ist. *Leloir* macht darauf aufmerksam, daß dieser Prozeß bald in unmittelbarem Anschluß an die Fistel und dann nach kurzer Zeit, bald in den Narben, und dann nach langer Zeit entstehen könne, namentlich im Anschluß an Lymphome, was *Jeanselme* behauptet hatte. Diese sekundäre Inokulation ist keineswegs selten, außer den Angaben der genannten Autoren hat *Leloir* 104 Fälle bei 312 Lupuskranken beobachtet. Was die Lymphome betrifft, so fand sich diese Ätiologie 32mal, nämlich in der Reg. submaxillaris

15mal, in der Reg. retromandibularis 6mal, in der Reg. praeauricularis 5mal, in Reg. lateral. colli 4mal, in den Axillen 19mal und in der Reg. cubital. 1mal. In Dänemark hat *Ludvig Nielsen* (1894) 3 instruktive Fälle von Lupus in der Operationswunde nach Lymphomen in der Reg. submaxillaris bei 3 Frauen beobacht, im ersten Fall entstand Lupus innerhalb 4 Jahren nach der Operation.

Was die hypodermischen Prozesse betrifft, so fanden sich 41 Fälle, die meist mit den vorhergehenden identisch waren. Der Lupus war osteo-artikulären Ursprungs in 29 Fällen, nämlich vom Handgelenk her 6mal, vom Ellbogengelenk 3mal, von den Fingergelenken 6mal, vom Fußgelenk 3mal, von den kleinen Fußgelenken 4mal, von einer Coxitis her 2mal. Außerdem von einer Dakryocystitis 5mal. Was die viscerale Tuberkulose betrifft, so kann sie ab und zu Anlaß zu Lupus oder häufiger verruköser Tbc. geben, aber das scheint doch selten zu sein. *Leloir* hat typischen Lupus bei Phthisikern in der Umgebung einer Pleurafistel sich entwickeln sehen, niemals im Anschluß an Tbc. testis. In einem besonderen Abschnitt behandelt er das Verhältnis zwischen Lupus und geschlossener chirurgischer Tuberkulose (S. 287—289). *Leloir* hat Lupusplaques nach den Lymphbahnen angeordnet über Lymphomen, hypodermischen Prozessen und geschlossenen Knochenaffektionen gesehen.

Jeanselme hat Ähnliches gefunden; analoge Verhältnisse finden sich ja auch für Tbc. colliquativa, aber diese ganze verwickelte Frage über die Bedeutung der tuberkulösen Lymphangitis für die Ausbreitung des Lupus berührt uns hier nicht.

Foa (1904) hat nach *Zieler* zuerst auf Lupus auf Basis von Sehnenscheidentuberkulose aufmerksam gemacht.

Jadassohn, und dasselbe gilt übrigens für *Lewandowsky*, haben sich in ihrer Hauptarbeit nur sehr wenig mit dieser Frage beschäftigt.

Jones hat in einer interessanten Arbeit über Untersuchungen von 923 Lupuskranken aus *Sequiras* Klinik berichtet, speziell über den Ursprung des primären Lupus. Es zeigte sich, daß 11,4% der Gesamtzahl im Anschluß an tuberkulöse Lymphome entstanden, entweder in Narben (inkl. Operationsnarben) oder im direkten Anschluß an Abscesse. Es handelte sich um 102 Patienten (davon 63 Frauen und 39 Männer), und die Lokalisationen waren 37mal in den submaxillären Regionen, 34 mal in „anterior and posterior trinagles of the neck“, 20 in präaurikulären Regionen, 9 in der mandibulären Region, 1 in der Kniekehle und 1 in der Regio cubitalis. Obwohl mehrere Fälle von Lupus mit primärem Sitz in der Weiche beobachtet sind, fand sich doch niemals Lupus im Anschluß an suppurierendes Lymphom hier. 63 der genannten Fälle begannen vor dem 10. Jahr, 17 zwischen 10 und 20 Jahren und 2 nach dem 20. Jahre. Die Beziehungen des Lupus zu Knochenprozessen werden nicht in Details behandelt, bei 1,8% entwickelte sich Lupus auf diese Weise. Außerdem macht Verf. auf die Rolle aufmerksam, die ein kleines, auf den Musculus buccinat. gelegenes Lymphom für gewisse Formen von Wangenlupus spielt.

Scaduto (1911) meint, daß 35% von Gesichtslupus von suppurirenden Lymphomen her entstehen.

Philippson widmet in seinem kleinen Buch aus dem Jahre 1911, in welchem er den primären Lupus unter dem Namen von Finsens Krankheit von dem sekundären zu trennen sucht, dieser Frage eine recht eingehende Besprechung (S. 7—92 u. S. 33) und gibt gute Illustrationen der verschiedenen klinischen Fälle. Am häufigsten entwickelt sich Lupus von suppurierenden Lymphomen. Was letztere betrifft, so beginnen sie am häufigsten unter dem Kinnrand und breiten sich von hier über die Backe, ja in ausgedehnten Fällen über den Nasenrücken aus. Soviel ich weiß, ist diese Beobachtung zuerst von *Philippson* gemacht; im Finseninstitut kennen wir seit mehreren Jahren diesen Unterschied zwischen einem *zentripetalen*

Lupus, der gegen die harte Nase zu wandert, und dessen Nasenschleimhaut gar nicht oder verhältnismäßig spät ergriffen wird, und einem *zentrifugalen Lupus*, der von der weichen Nase ausgeht, oft primär auf der Schleimhaut sitzt und sich über die Wangen zum Hals herab ausbreitet. Er macht gleichfalls darauf aufmerksam, daß Tuberkulose in den Lymphbahnen, von den tuberkulösen Knochen ausgehend, eine gar nicht geringe Rolle bei der Entstehung des Lupus spielt.

Was unser eigenes Material betrifft, so leidet es am selben Mangel, wie in der Einleitung erwähnt. Die Anamnese ist nicht immer hinreichend sorgfältig gemacht. Es wäre gleichfalls von Interesse gewesen, verschiedene Krankengeschichten weiterzuführen, und es wäre von Wert gewesen, nicht nur die Zahl der Lupusfälle, die auf diese Weise entstanden sind, zu kennen, sondern auch klar zu stellen, wie schnell der Lupus nach dem Auftreten der anderen Tuberkulose aufzutreten pflegt; wir haben das jedoch nicht feststellen können. Schon jetzt will ich jedoch erwähnen, daß wir mit Sicherheit keinen Lupus auf der Basis geschlossener Tuberkulose an anderer Stelle entstanden, konstatiert haben; überall handelte es sich um Lupus auf Basis colliquativer Tuberkulose, der sich sekundär von einem Lymphom aus entwickelt hatte. Im folgenden wollen wir zunächst das Verhalten bei den verschiedenen Krankheiten untersuchen.

A) Lupus von tuberkulösen Lymphomen aus.

Tabelle VII.

Zur Illustrierung des prozentualen Entstehens von Lymphomen aus, verglichen mit der Zahl der Lupusfälle für die betreffende Körpergegend.

	Reg. praeauric.		Reg. mand. gen.		Reg. colli		Reg. retroaur.	
	Lupus-zahl	% von Lymphomen aus	Lupus-zahl	% von Lymphomen aus	Lupus-zahl	% von Lymphomen aus	Lupus-zahl	% von Lymphomen aus
Männer	177	8,5	269	8,6	290	44,5	72	2,8
Frauen	318	12,2	571	7,7	422	39,7	53	1,9
beide zusammen	496	10,8	840	8,0	712	42,6	125	2,4

Was bei Tab. VII zu allernächst in die Augen fällt, ist der große Prozentsatz, mit der Halslupus aus Lymphomen entsteht. Da wir im folgenden Abschnitt sehen werden, daß der Lupus von der Subcutis aus nur in 41,7% der Fälle entstand, können wir vermutlich davon ausgehen, daß 1% von nicht suppurierenden Lymphomen aus entstanden ist. Um unser Resultat besser mit dem der genannten Autoren vergleichen zu können, haben wir auch festgestellt, wie häufig im Vergleich zu allen unseren Lupuspatienten Lupus nach Halslymphomen entstand, dabei kamen wir auf 10% (13,9 für Männer und 8,7 für Frauen).

Was die Backen betrifft, so ersieht man aus Tab. VII zunächst, daß der Prozentsatz des Lupus von Lymphomen aus weit geringer



als für den Hals ist und deutlich geringer als von der Subcutis aus (vgl. Tab. VIII); verglichen mit allen unseren Lupusfällen, bekommt man 2,1% von Lymphomen aus in der Region praeauricularis und 3,5% in der Region mandibularis. In der Region centralis finden sich noch einzelne Fälle von Lymphomen aus, in der Region nasalis und zygomat. keine. Wenn wir in der Region retroauricularis so kleine Zahlen finden, beruht das wohl darauf, daß auf diese nicht besonders wichtige Lokalisation kein besonderes Interesse verwandt ist. Was die selteneren Lokalisationen betrifft, so fanden wir niemals Lupus von inguinalen Lymphomen (im ganzen wurde einmal Lupus bei 1 Frau beobachtet), von den Axillen aus 5 mal (Lupus im ganzen 9 mal) und von Cubitallymphomen aus bei 9 Frauen, niemals bei Männern (Lupus bei 24 Frauen und 22 Männern). Was den Einfluß des Alters und des Geschlechts betrifft, so habe ich keinen Unterschied gefunden, dem man eine Bedeutung hätte beilegen können, aber ich habe die Untersuchungen über diese Frage nur wenig erschöpfend behandelt.

B) Lupus von tuberkulösen Ostitien aus.

Was das Knochensystem betrifft, so finden wir, daß seine Tuberkulosen für die Entstehung des Lupus eine große Rolle spielen, namentlich an den Extremitäten, doch nur als offene Ostitis. Von den Schädelknochen spielt praktisch nur der Arcus zygomaticus eine etwas größere Rolle. Bei 949 Patienten war diese Region von Lupus befallen, nur bei 9 (0,9%) war die Entstehung von den Knochen aus festzustellen, während bei 3,2% (30) die Entstehung sich von der Subcutis aus ergab. Ostitis im Backenknochen fand sich 19 mal. Nur ein einziges Mal war L. v. von Caries costarum entstanden.

Die größte Rolle spielen natürlich die Extremitätenknochen in diesem Zusammenhang. Wenn man die Oberextremitäten, wo sich tuberkulöse Ostitiden oder entsprechende Narben bei 235 Patienten fanden, bei der Betrachtung zusammenfaßt, so fanden sich bei unserem Lupusmaterial im ganzen 421 Patienten mit Lokalisationen hier (129 Männer und 292 Frauen); bei 13,3% von ihnen (10,9 für die Männer und 14% für die Frauen) fanden sich Angaben oder Zeichen dafür, daß der Lupus vom Knochen aus entstanden war. An den Unterextremitäten, wo tuberkulöse Ostitiden oder entsprechende Narben 48 mal beobachtet wurden, fanden sich 198 Fälle von Lupus (79 Männer und 119 Frauen). Angaben über Lupus von Ostitis aus fanden sich in 6,1% (5,1% Männer und 6,7% Frauen). Was den Unterschied des Geschlechts betrifft, so war der Prozentsatz für die Frauen am größten, was recht ausgesprochen für die Oberextremitäten, namentlich für die Finger ist. Obwohl wir das nicht in die Details verfolgt haben, haben wir doch den Eindruck, daß Angaben über Lupus von „gommes scrofuleux“



weit seltener als von Knochenaffektionen aus sind. Aber man muß sich doch klar machen, daß anamnestische Angaben über den Ursprung des Lupus für bedeckte Partien noch unsicherer als für unbedeckte sind. Die Zahlen sind also in noch höherem Grad Minimumszahlen. Aber wenn wir uns erinnern, wie verhältnismäßig selten die tuberkulösen Ostitiden gegenüber dem Lupus der Oberextremitäten z. B. sind (235 gegen 421), und wenn wir uns erinnern, daß nur 13,3% der Lupusfälle von den Knochen ausgingen, so haben wir guten Grund zu der Vermutung, daß der Lupus in der Hauptsache hier in der Cutis oder Subcutis, unabhängig von den tiefen Prozessen entsteht. Was die verschiedenen Lokalisationen betrifft, so finden wir, daß gleichzeitig mit dem Abfall der Lupusfälle von etwa 220 an den Oberarmen bis auf 168 an den Fingern, wenn wir gegen die Peripherie gehen, der Prozentsatz des Lupus von Ostitis aus, verglichen mit der Gesamt-Lupuszahl für die Lokalisation ansteigt. Am Oberarm, wo wir 6 mal Ostitis hatten, fand sich Lupus von Ostitis aus 5 mal von 220 (2,2%); am Ellbogen fand sich tuberkulöse Ostitis 28 mal und Lupus daher 7 mal von 148 (4,9%); der Vorderarm zeigte Ostitis 15 mal und Lupus von da aus 7 mal von 190 (16,8%), und die Finger ergaben Ostitis bei 72 Patienten und Lupus von da aus bei 20 von 126 (15,9%) Patienten mit Lupus an dieser Lokalisation. Was die Unterextremitäten betrifft, so finden wir gleichfalls, daß Lupus hier eine relativ häufigere Lokalisation für Männer als für Frauen ist, aber der Prozentsatz der Knochenlupusfälle ist etwas größer für Frauen. Die Schenkel waren 93 mal von Lupus befallen, während sich Ostitis nur 2 mal fand (2,2%), das Knie war Sitz des Lupus 50 mal, 6 mal fand sich Ostitis dort und 1 mal Lupus von da aus (1,3%); der Unterschenkel war 75 mal befallen, Ostitis war 6 mal vorhanden und Lupus von da aus 1 mal (1,3%), während Fuß und Zehen 84 mal Sitz von Lupus und 32 mal von Knochentuberkulose befallen waren, von wo Lupus 19 mal ausging (11,9%).

C) *Lupus von tuberkulösen Gelenkerkrankungen aus.*

Eigentümlicherweise, aber vermutlich auf Zufälligkeiten oder Fehlerquellen beruhend, fanden wir nie eine Angabe, daß Lupus beim Mann von einem Gelenkleiden aus entstand. Bei Frauen fanden wir dagegen, daß 10 von 102 Lupusfällen der Ellbogengegend von offenen tuberkulösen Gelenken aus entstanden; das Ellbogengelenk war befallen oder befallen gewesen bei 46 unserer Lupusfrauen. Bei 5 der 100 Lupusfrauen, deren Hände Sitz des Lupus waren, ging der Lupus von den Handgelenken aus, die bei 143 Frauen befallen waren oder befallen gewesen waren. Nur bei einer einzigen Frau entstand der Lupus vom Knie aus, der Lupus fand sich hier bei 29 Frauen und das Kniegelenk war bei 11 befallen oder befallen gewesen.



D) *Lupus von Tuberkulose in der Subcutis aus.*

Daß Lupus hier und da sich über geschlossenen subcutanen, tuberkulösen, spontanen Prozessen entwickelt, sehen wir für gegeben an, wenn wir auch selbst keine Beispiele dafür gesehen haben, im übrigen ist es ja recht selten, daß „gommes scrofuleux" sich nicht durch die Haut entleeren. Was die Halsregion betrifft, so haben wir ja früher gesehen, daß Lupus häufiger von Lymphomen als von der Subcutis aus entsteht, diese war 695 mal ergriffen und gab Anlaß zu Lupus in 297 von 712 Fällen.

Was die Backen betrifft, so werden wir beim Studium der Tab. VIII leicht erkennen, daß der subcutan entstandene Lupus häufiger in Regionen mit zahlreichen Lymphomen ist.

Tabelle VIII.

Zur Illustrierung der Häufigkeit des Lupus, der subcutanen Affektionen bei Lupuskranken, der Anzahl des Lupus von der Subcutis aus und dessen prozentuale Verhältnisse, verglichen mit der Anzahl des Lupus in der Backengegend.

	Reg. praeauricul.	Reg. mandibul.	Reg. nasalis	Reg. central.	Reg. zygomat.
Anzahl d. Lup. pt.	481	848	1086	857	949
Subcutis bef.	88	100	16	24	29
Lupus von Subc.	52	101	12	22	30
% von Lupus	10,8	12,0	1,1	2,6	3,2

Wir finden, daß Lupus der Regio praeauricularis und mandibularis in 10,8% (8,5% beim Mann und 12,2% bei der Frau) bzw. in 12% (11,2% beim Mann und 12,4% bei der Frau) von der Subcutis aus entsteht, und wir sehen, daß eine sehr große Zahl unserer Lupuskranken mit subcutanen Prozessen oder entsprechenden Narben von Lupus an anderer Stelle befallen wird, so daß man sich nicht des Eindrucks erwehren kann, daß Patienten mit Lupus die Neigung haben, gegen Lupus nach lokaler tuberkulöser Einwirkung zu reagieren. Für die Regio mandibularis z. B. war die Zahl für Lupus von der Subcutis aus sogar größer als die für subcutane Prozesse hier, für Männer sogar 71 gegen 60; das beruht in der Hauptsache darauf, daß wir zu den subcutanen Prozessen nur ganz sichere gerechnet haben, während wir uns für die Lupusursprungszahl auf die Angaben der Kranken gestützt haben. Wenn die Zahl für subcutane Prozesse der Regio zygomatica recht groß ist, so beruht das darauf, daß $^1/_3$ der Fälle auf Knochen-Prozessen beruhte; wenn die Zahl für die spontanen subcutanen Prozesse hier somit niedriger als für die Regio mandibularis und nasalis ist, so beruht das für beide Regionen vermutlich auf dem Einfluß des Lymphoma buccinatorium und für die erste Region auf aberrierenden Lymphomen von der Region mandibularis et praeauricularis aus. Für

letztgenannte Regionen fand sich kein prozentualer Geschlechtsunterschied von Interesse. In der Stirn entstand Lupus von der Subcutis aus bei 2 Frauen; die Subcutis war im ganzen bei 5 Patienten befallen; an der Nase fand sich Lupus von der Subcutis aus bei 2 Männern und 3 Frauen, und diese war 5mal befallen. Das obere Augenlid wies Lupus von der Subcutis aus bei einer Frau, und die Subcutis war bei 2 befallen, während Lupus an den Ohren 2mal von der Subcutis aus entstand, die 6mal erkrankt war.

Lupus an der Brust wurde im ganzen bei 55 Patienten beobachtet; 35mal fanden sich subcutane Prozesse oder Narben nach ihnen; bei 6 Patienten oder 10,9% lagen Angaben vor über Lupus von der Subcutis aus. Das Abdomen war Sitz des Lupus 4mal, wovon 3 von der Subcutis aus entstanden waren; die Subcutis selbst war 5mal befallen. Lupus am Rücken fand sich nur 49mal und davon 2 von der Subcutis aus, die bei 12 Patienten befallen war. An den Nates fand sich Lupus 54mal, davon von der Subcutis aus 5mal; diese war 6mal angegriffen oder angegriffen gewesen.

An den Oberextremitäten fand sich Lupus 420mal; dieser war von der Subcutis aus 30mal entstanden (7,1% und etwas häufiger bei Frauen), subcutane Prozesse fanden sich 157mal. Was die verschiedenen Lokalisationen betrifft, so fand sich Lupus am Oberarm 200mal, von der Subcutis aus in 12 Fällen.

In der Ellbogengegend fand sich Lupus von der Subcutis aus bei 16 von 148 Fällen; die Subcutis war hier 34mal angegriffen oder angegriffen gewesen. Der Vorderarm hatte Lupus von der Subcutis aus 19mal von 130, die Hand 8mal von 160 und die Finger 2mal von 126. Bei den Unterextremitäten waren Angaben über Lupus von der Subcutis aus 12mal von 198 vorhanden; die Subcutis war 54mal angegriffen oder angegriffen gewesen. Der Oberschenkel erwies Angaben über Lupus von der Subcutis aus bei 5 von 93 Lupusfällen; für das Knie war die Zahl 4 von 50, für den Unterschenkel 6 von 75 und für die Füße 5 von 84 Lupusfällen hier.

Die *Regio lacrymalis* nimmt etwas wie eine Sonderstellung ein, da die subcutanen Prozesse hier oft von einer tuberkulösen Dakryocystitis stammen und indirekt vom Lupus der Nasenschleimhaut (s. *Lundsgaard*). Bei 210 unserer Patienten (147 Frauen und 63 Männer) fand sich hier Lupus; bei 23 (18 Frauen und 5 Männer) waren Angaben über Lupus von der Subcutis aus vorhanden; diese war bei 38 Patienten (24 Frauen und 14 Männer) erkrankt gewesen.

In bezug auf die übrigen Tuberkuloseformen mit Perforation zur Haut will ich der Vollständigkeit halben erwähnen, daß wir nie sicheren Lupus im Anschluß an Erkrankungen der Sehnenscheiden, der Pleura, des Darms, Anus oder der Genitalien gefunden haben, was vermutlich

teils auf der Seltenheit dieser Leiden bei unserem Material, teils auf der Seltenheit oder vollständigem Fehlen von Lupus an den Lokalisationen, um die es sich handeln könnte, beruht.

III. Die Häufigkeit von Lupus nach chirurgischer Tuberkulose, beurteilt nach mehr als etwa 1200 Journalen von Patienten mit Tuberkulose in Lymphomen, Subcutis, Knochen und Gelenken, die $^1/_2$ bis über 5 Jahre beobachtet waren.

Das Material, das die Grundlage für diese Untersuchung bildet, besteht aus 1214 Patienten (610 Männer und 604 Frauen), die seit 1913, seltener früher, das Institut aufsuchten und in der Regel, solange Krankheitszeichen vorhanden waren, in jedem Fall durch lange Zeiträume mit Kohlenbogenlichtbädern behandelt worden waren. Dagegen sind unsere Lupuskranken mit chirurgischer Tuberkulose nicht mitgerechnet. Ein Teil hat gleichfalls Röntgenbehandlung erfahren, und das gilt namentlich von den Lymphomen, von denen viele keine Lichtbäder bekamen. Ich selbst hatte Gelegenheit, viele Patienten zu sehen und zu verfolgen, jedenfalls die mit offener Tuberkulose, da die Behandlung mit konzentriertem Licht bei Fistelgängen und sekundären tuberkulösen Geschwüren so gut wie immer von den Dermatologen verordnet wurde. Natürlich ist es immer etwas Geschmackssache, wann man Lupus in diesen Fällen diagnostizieren will; Lupus habe ich gut abgegrenzte, bei Glasdruck bräunliche Infiltrate im Gewebe in der Umgebung der angegriffenen Stellen genannt; zweifelhaften Lupus nannte ich ähnliche, aber weniger ausgesprochene, doch recht gut abgegrenzte Elemente, die das Anfangsstadium der erstgenannten sind. Die erste Kategorie ist für die Sonde leicht perforabel, eine Eigenschaft, die, wo es sich oft um weiches, tuberkulöses Gewebe handelt, von geringerer Bedeutung ist. Natürlich hatten die Lupuselemente selten Gelegenheit, ganz typisch zu bleiben, denn sobald die Diagnose gestellt war, wurden sie behandelt. Die Patienten wurden $^1/_2$ bis etwa 10 Jahre beobachtet; die weniger als $^1/_2$ Jahr beobachtet waren, sind nicht mitgezählt, es sei denn, daß Lupus vorhanden war. Da die Patienten andauernd unter Behandlung standen, muß man sich vor Augen halten, daß wir nur mit Minimumszahlen rechnen können. Dieses unser Material kann natürlich nicht mit einem Krankenmaterial verglichen werden, das, auf Lupus untersucht, einige Jahre ohne Behandlung ist, aber es scheint doch brauchbar zur Übersicht, wie häufig und wann Lupus sich entwickelt.

A) Die Häufigkeit von Lupus nach tuberkulösen Lymphomen.

Wir haben oben betont, daß Lupus sich nur selten von nicht suppurierenden Lymphomen aus entwickelt. Dies bestätigt unser Material,



da wir Halslymphome, von deren tuberkulöser Natur dasselbe gilt wie im ersten Abschnitt, bei 93 Männern und 108 Frauen beobachteten und niemals während einer von $^1/_2$ bis zu 10 Jahren variierenden Beobachtungszeit Anzeichen von Lupus fanden. Dasselbe war der Fall bei 15 retroaurikulären Lymphomen und 15 präauriculären sowie 13 an der Backe längs des Kieferrandes, 82 in den Axillen (43 Männer und 39 Frauen), 49 in den Inguina (41 Männer und 8 Frauen) sowie 9 in den Cubitallymphomen (bei 8 Männern und bei 1 Frau).

Was die suppurierenden Lymphome betrifft, so ist das Verhältnis etwas anders. Der Hals war Sitz suppurierender Lymphome bei im ganzen 301 Kranken (145 Männer und 156 Frauen) in allen Altersklassen, und bei keinem von ihnen fand sich während der Beobachtungszeit ein Zeichen von Lupus. Außer diesen 301 Patienten fand sich zweifelhafter Lupus 39 mal (bei 21 Männern und 18 Frauen) und sicherer Lupus bei 17 (8 Männer und 9 Frauen). Wenn wir alle diese Fälle zusammennehmen, so finden wir mehr oder weniger sicheren Lupus bei 15,7 % unserer sämtlichen Patienten (16,9 % für Männer und 14,7 % für Frauen). Was das Alter der Patienten betrifft, so fanden wir weder für Männer noch Frauen einen Unterschied, dem wir Bedeutung hätten beilegen können; bei Frauen zeigte sich eine Erhöhung der Zahl in der Altersklasse 20—30 Jahre.

Was die Entstehungszeit des Lupus nach Beginn der Lymphome betrifft, so war sie bei 6 Frauen kleiner als 1 Jahr, bei 7 anderen kleiner als 2 Jahre und bei in ganzen 19 kleiner als 5 Jahre; im übrigen ist ja nicht das Alter der Lymphome, sondern der Zeitpunkt ihres Zerfalls von Bedeutung, und der ist ja in hohem Grad von der Behandlung abhängig. Der Zeitpunkt der Entstehung nach Beginn der Suppuration oder nach Operation hat größere Bedeutung. Innerhalb des ersten Jahres fanden sich 16 zweifelhafte und 4 sichere Fälle, im 2. Jahr ferner 1 und 5, zwischen dem 2. und 3. Jahr nach Beginn der Suppuration fanden sich 5 zweifelhafte und 2 sichere, zwischen dem 3. und 5. Jahr 6 und 5, und zwischen dem 5. und 10. Jahr 6 zweifelhafte Lupusflecke. Fassen wir das in größere Altersklassen zusammen, so ergibt sich, daß die Hälfte der sicheren wie der zweifelhaften Fälle vor dem 2. und ungefähr $^2/_3$ vor dem 3. Jahr entstanden. Unsere Zahlen deuten an, daß der sichere Lupus sich bei Frauen etwas früher als bei Männern entwickelt. Was die verschiedenen Lokalisationen betrifft, so habe ich keinen Geschlechtsunterschied finden können, doch soll bemerkt werden, daß sich niemals Lupus bei Männern in der Regio submentalis fand, obwohl er dort zweifelhaft war bei 2 und sicher bei 3 Frauen; in der Regio submaxillaris fand sich zweifelhafter Lupus bei 7 und sicherer bei 6 Patienten, und in der Regio retromandibularis bei 21 bzw. 18. In der Regio lateralis colli fand sich zweifelhafter Lupus bei



3 und sicherer bei 3, und in der Regio supraclavicularis bei 2 und 1 Patienten. In der Regio anterior coll. fand sich zweifelhafter Lupus bei einer und sicherer bei einer zweiten Frau, und dasselbe war der Fall am Jugulum. In 4 Fällen war die Lokalisation nicht angegeben.

Bei einem Paar gelang es uns, die Entwicklung der Flecken vom zweifelhaften zum sicheren Lupus zu verfolgen; man beobachtete in den beiden Fällen, daß die Entwicklung 2 bzw. 6 Monate gebrauchte.

Suppurierende Lymphome in der *Regio retroauricularis* fanden sich bei 34 Patienten, bei denen während der Beobachtungszeit sich nie Lupus zeigte; außerdem fand sich zweifelhafter Lupus bei 3 Männern und bei einer Frau; bei letzterer trat die Affektion 2 Monate nach Beginn der Suppuration und 7 Monate nach Entstehen der Lymphome auf; bei den 3 anderen ungefähr 3 Jahre nach der Suppuration. In der *Regio praeauricularis* fanden sich suppurierende Lymphome bei 49 Patienten; bei 5 von ihnen fand sich zweifelhafter Lupus und bei 4 sicherer Lupus, nämlich bei 3 Männern, bei denen die Affektion sich erst 2 Jahre oder später nach der Suppuration zeigte, und bei einem 15jährigen Mädchen mit Lupus 2 Monate nach deren Beginn. In der *Regio mandibularis genae* fanden sich suppurierende Lymphome bei 38 Patienten (nur 12 von diesen waren Frauen); nur bei 2 Frauen fand sich zweifelhafter Lupus, und bei einer einzigen, die auch Lupus von präauricularen Lymphomen her hatte, sicherer Lupus. Im *Nacken* fanden sich nur bei 11 Patienten suppurierende Lymphome und niemals Lupus, dasselbe war der Fall an den Axillae, wo suppurierende Lymphome bei 32 Patienten (nur 12 von diesen waren Frauen) vorhanden waren. In der Regio inguino-cruralis fanden sich nur suppurierende Lymphome bei 3 Frauen und 3 Männern; suppurierende Cubitallymphome bei 5 Männern und 3 Frauen, Lupus fand sich bei diesen Lokalisationen nicht.

B) Die Häufigkeit des Lupus nach tuberkulösen Knochenleiden.

Was das Knochensystem betrifft, so bestätigt sich unserer früherer Eindruck, daß Lupus nach geschlossener Tuberkulose hier eine große Seltenheit ist, wir fanden keinen einzigen Fall davon.

Die Schädelknochen waren nur selten affiziert, nämlich nur bei 2 Männern, die Schläfe war ein einziges Mal befallen, das Os vomeris einmal, die Kinnlade bei 2 Männern und das Stirnbein bei im ganzen 6 Patienten (nur bei einem von ihnen eine geschlossene Affektion). In keinem dieser Fälle Lupus. Geschlossene Ostitis im Orbitalrand fand sich 2 mal und offene 8 mal; bei 2 der letztgenannten, nämlich bei einem 28jährigen Mann fand sich zweifelhafter Lupus $^3/_4$ Jahr nach Auftreten der Fistel, und bei einer 20jährigen Frau fand sich sicherer Lupus 10 Jahre nach der ersten Untersuchung im 20. Lebensjahr des Patienten und 13 Jahre nach Auftreten der Ostitis.

16*



Nach geschlossenen Knochenprozessen am Stamm und den Extremitäten fand sich nie Lupus[1]). Größeres Interesse bieten in diesem Zusammenhang die offenen Affektionen. Weder nach offenbar tuberkulöser Ostitis in der Clavicula (bei 8 Patienten), im Sternum (bei 14 Patienten), in den Rippen (bei 37 Patienten), noch nach Spondylitis mit Senkungsabscessen an den gewöhnlichen Stellen (am Hals bei 8 Männern) bei im ganzen 36 Patienten fand sich Andeutung von Lupus.

Nach offener Ostitis humeri bei 14 Patienten fand sich nie Lupus. Die Knochen des Ellbogengelenks und im übrigen mit einer einzigen Ausnahme auch dessen Artikulationen waren von fistulöser Ostitis bei 27 Männern und 19 Frauen befallen; nur bei 2 fand sich Lupus, nämlich bei einem 14jährigen Knaben auf der Vorderseite des Ellbogens 7 Monate nach Entstehen der Fistel und bei einem 2jährigen Mädchen. Die Knochen des Vorderarms waren Sitz eines fistulösen Prozesses bei 43 Patienten, (23 Männer und 20 Frauen); unter diesen fand sich während der gewöhnlichen Beobachtungszeit sicherer Lupus nur bei dem oben erwähnten 2jährigen Mädchen in der Operationsnarbe und bei einem 23jährigen Mann. Die Hand war von fistulöser Ostitis bei 41 Patienten befallen (23 Männer und 18 Frauen); unter den Frauen fand sich Lupus nur bei dem genannten Kind und bei einer Frau mit Lupus im Gesicht; unter den Männern fand sich typischer Lupus am Handrücken bei einem 41jährigen Mann 5 Jahre nach Auftreten der Ostitis und bei einem $2^1/_2$jährigen Jungen, $1^1/_2$ Jahr nach einer fistulösen spina ventosa im 4. Metacarpus. Fistulöse spina ventosa digitorum fand sich bei 18 Männern und 30 Frauen; während der Beobachtungszeit fand sich niemals Lupus.

Fistulöse Ostitis der Beckenknochen fand sich 14 mal.

Bei einer 40jährigen Frau, die mehrere Jahre an Ostitis pelvis mit Senkungsabsceß zur Vorderseite des rechten Oberschenkels gelitten hatte, entstand im Anschluß an die Punktur, von der die erste am 3. I. 1917 vorgenommen war, am 3. I. 1919 eine Andeutung von Lupusknoten in der Umgebung von 10—20 Punkturöffnungen; am 13. VIII. fanden sich typische lupöse Infiltrate. Es wurde nun konzentriertes Licht verordnet. Vordem hatte Pat. nur universelle Kohlenbogenbäder bekommen.

Abgesehen von diesem recht vereinzelt stehenden Fall wurde kein Lupus an den Unterextremitäten nach fistulöser Ostitis beobachtet. Untersucht wurden 25 Patienten (8 Männer und 17 Frauen) mit Ostitis

[1]) Die verschiedenen anderen Knochen waren in folgender Häufigkeit bei den Patienten befallen, ohne daß es zur Fistelbildung kam: die Columna bei 29, Humerus bei 7, Ellbogen bei 40, Vorderarm bei 20, Hand bei 37 (8 Männer und 29 Frauen), Finger bei 29 (13 Männer u. 16 Frauen), Becken bei 4, Femur bei 9, Arm bei 19 und Fuß bei 20 (14 Männer, 6 Frauen). In einem großen Prozentsatz der aufgezählten Fälle waren die Artikulationen befallen.



femoris, 18 mit Knieleiden, 16 mit Ostitis cruris und 38 mit Tuberkulose in den Fußknochen.

C) *Die Häufigkeit von Lupus nach tuberkulöser Arthroitis.*

Wie erwartet, fanden wir niemals Lupus nach geschlossener Affektion. Da wir nie Lupus nach fistulöser Arthroitis fanden, wo nicht gleichzeitig Ostitis bestand, haben wir uns nicht veranlaßt gesehen, in die Details zu gehen. Lupus fand sich 2 mal vom Ellbogengelenk, einmal vom Handgelenk aus. In der Fußnote findet man Angaben über die befallenen Gelenke[1]).

D) *Die Häufigkeit des Lupus von der Subcutis aus.*

Im folgenden sehe ich von der colliquativen Tuberkulose ab, die von tiefer liegenden Prozessen aus entsteht. Nach 3 Fällen subcutaner Tuberkulose des Haarbodens niemals Lupus; bei 2 Patienten war die Subcutis in der *Schläfe* befallen, bei einem, einem 40jährigen Mann, entstand typischer Lupus 2 Jahre nach dem Entstehen der subcutanen Affektion. Die *Nasenregion der Backe* war nur 5 mal befallen, und es fand sich nie Lupus; die *Regio präauricularis* war direkt von der Subcutis aus bei 9 Patienten befallen; nur bei einer 30jährigen Frau sah man Lupus 3 Monate nach Beginn der Suppuration. In der *mandibulären Region der Backe* fand sich, unabhängig von Lymphomen, subcutane Tuberkulose bei 20 Patienten; bei 2 Kindern gab diese Anlaß zu zweifelhaftem Lupus und bei einer 25jährigen Frau zu sicherem Lupus 7 Monate nach Beginn des Prozesses. Wir sehen hier von den Lupuskranken ab, wo Tuberkulosis colliquativa und Lupus miteinander vermischt waren. Die *Regio centralis genae* war bei 4 Patienten befallen; bei einem $1^1/_2$jährigen Knaben fand sich Lupus, der 7 Monate nach Beginn der Affektion entstanden war; in der *Regio zygomatica* fand sich spontane subcutane Affektion 6 mal; nur bei einem einzigen 18jährigen Mann fand sich zweifelhafter Lupus.

Der Hals war nur 7 mal Sitz spontaner subcutaner Prozesse, aber es fand sich nie Lupus hiernach; dasselbe gilt von der Regio retroauricularis, wo die Subcutis nur 2 mal spontan ergriffen war.

Die Brust unterhalb von Clavicula und Sternum zeigte spontane subcutane Prozesse 13 mal; bei keinem von diesen Lupus; bei einem 22jährigen Mann zeigte sich dagegen ganz zweifelloser Lupus auf der Vorderseits der linken Schulter 2 Jahre nach dem Auftreten der subcutanen Affektion. In der *Regio mammae* mit spontaner subcutaner

---

[1]) Geschlossene Tuberkulose im Schultergelenk fand sich bei 15 und offene bei 9 Pat. Das Ellbogengelenk war 41 und 56 mal befallen und das Handgelenk 30 und 29. Geschlossene Coxitis fand sich 15 mal und fistulöse 27 mal. Das Knie war 67 und 27 mal und der Fuß 35 und 31 mal befallen.



Affektion 4 mal, in den Axillen mit 7 mal, am Abdomen mit 3 mal und am Rücken mit einmaliger vereinzelter Affektion fand sich nie Lupus.

Am Oberarm fand sich spontane subcutane Affektion bei 14 Patienten. Von diesen zeigte ein 28jähriger Mann recht sicheren Lupus in der Operationsnarbe, und bei einem knapp 2jährigen Mädchen fand sich Andeutung von Lupus 3 Monate nach dem Beginn colliquativer Tuberkulose und sicherer Lupus 7 Monate später. In der Ellbogengegend fand sich 11 mal die Subcutis spontan befallen; nur bei einem 19jährigen Mann zweifelhafter Lupus 2 Monate nach der Entstehung der Affektion. Am Vorderarm war die Subcutis spontan 15 mal erkrankt; bei demselben 2jährigen Mädchen, das oben erwähnt wurde, zeigte sich Lupus und bei einem anderen bestand Andeutung von Lupus ungefähr $^1/_2$ Jahr nach Beginn der Affektion. Außerdem fand sich bei einem 16jährigen Mann bei der Aufnahme in das Institut am 6. IX. 16 „Gomme scrofuleux", als Knoten ungefähr 6 Monate früher nachgewiesen. Knapp einen Monat nach der Punktur (25. 10.) fand sich Andeutung von Lupus und 23. III. 17 den Punkturkanälen entsprechend typische Knoten. Ähnliches fand sich am Handrücken. In 10 Fällen subcutaner Affektion des Handrückens und 5 an den Fingern fand sich nur bei dem erwähnten Patienten Lupus.

In der Hüftgegend und an den Nates fanden sich spontane subcutane Affektionen bei 11 Patienten; bei dem oben erwähnten 2jährigen Mädchen mit Erkrankung des Oberarms fand sich 3 Monate nach Beginn der colliquativen Tuberkulose an den Nates zweifelhafter und 10 Monate später sicherer Lupus. Am Oberschenkel fand sich spontane subcutane Affektion bei 24 Patienten; bei 4 von ihnen fand sich Lupus, nämlich zweifelhafter 8 Monate nach subcutaner Affektion bei einem 14jährigen Mann und bei einem 22jährigen 3 Jahre später; außerdem fand sich zweifelhafter Lupus bei einem 16jährigen Mann 11 Monate später und sicherer 1 Monat später, und schließlich bei dem erwähnten 2jährigen Mädchen zuerst zweifelhafter, später sicherer Lupus. Am Knie zeigten sich Gommes scofuleux 9 mal; bei einem einzigen fand sich ungefähr 5 Monate nach Beginn der Affektion recht zweifelhafter Lupus. Am Unterschenkel fand sich 8 mal und am Fuß 5 mal spontane subcutane Affektion. Bei einem 5jährigen Mädchen fand sich zweifelhafter Lupus 8 Monate nach Beginn der Affektion und sicherer einen Monat später.

E) Die Häufigkeit des Lupus von anderen Tuberkuloseformen aus.

Nicht fistulöse *Tenosynovitiden* fanden sich bei 6 Männern und 12 Frauen, fistulöse bei 8 Männern und 5 Frauen, die meisten am Arm. Bei einem 14jährigen Mann fand sich etwa 14 Monate nach fistulöser Tenosynovitis zweifelhafter Lupus auf der Streckseite des Vorderarms; knapp 3 Monate später sicherer Lupus.



Im Anschluß an 10 Fälle von Fistel nach Nephrektomie, 10 von Analfistel, 13 von fistulöser Abdominaltuberc. und 22 von fistulöser Tuberc. der Epididymis fand sich niemals Lupus.

F) *Schluß-Bemerkungen.*

Um einen Überblick zu bekommen, zu welchem Zeitpunkt der Lupus gewöhnlich entsteht, habe ich für unser gesamtes, aus 42 Frauen und 45 Männern bestehendes Material, für die der Zeitpunkt festzustellen war, eine entsprechende Aufstellung gemacht.

Aus Tab. IX ist zu ersehen, daß die Zahl am größten für das erste Jahr ist, und für zweifelhaften Lupus hier in der Regel nach $^1/_2$jährigem Verlauf. Die größte Häufigkeit besteht für sicheren Lupus zwischen 1 und 2 Jahren. Einen Unterschied des Geschlechts, dem ich hätte Bedeutung beilegen können, habe ich nicht beobachtet. Zweifelhafter Lupus fand sich bei 36 Männern und 27 Frauen; in der Gruppe für ein Jahr sind 16 Männer und 8 Frauen, sonst sind die Zahlen gleichmäßig. Sicherer Lupus fand sich bei 16 Männern, 18 Frauen; ein Altersunterschied für die Geschlechter fand sich nicht.

Wir haben somit klargelegt, wie lange Zeit zwischen Beobachtung und zweifelhaftem und sicherem Lupus verging. Bei 3 Männern fanden wir einen Zeitunterschied von 3, 4 und 8 Monaten und bei 3 Frauen einen von 1, 4 und 7 Monaten.

Bei 5 Männern und 3 Frauen fanden wir sicheren oder zweifelhaften Lupus an verschiedenen Lokalisationen, d. h. etwa 10%; das läßt die Deutung zu, daß Lupus bei den betreffenden Individuen nicht nur eine rein lokale Reaktionsform war.

Tabelle IX. Zur Illustrierung des Auftretens von zweifelhaftem und sicherem Lupus nach Entstehung der Fistel.

Jahr	Zweifelhafter Lupus	Sicherer Lupus
0—1	24	5
1—2	17	10
2—3	12	6
3—4	5	8
5—10	5	5
	63	34

Schließlich will ich nur noch darauf aufmerksam machen, daß unser Material vor allem Zeichen von Lupus an solchen Stellen aufwies, wo der Lupus gewöhnlich recht häufig ist.

Literatur.

Bazin, Leçons sur la Scrofule. 1861, II. Ausg. S. 228. — *Besnier, E.*, Le lupus et son traitement. Ann. derm. et. syphilog. S. 375—413. 1893. — *Bloch, Felix*, Klin. Beiträge zur Ätiologie u. Pathogenese des Lupus vulg. Arch. f. Dermatol.



u. Syphilis **13**. 1886. S. 200—239. — *Cronier, L.*, Inoculation secondaire de la peau. consécutive à des foyers tuberculeux sous-cutanés ou profonds. Thèse de Paris 1890. (Nicht selbst gelesen.) — *Dubois-Havenith*, Du lupus vulgaire spécialement. étudié au point de vue de son étiologie, de sa pathogénie et de son traitement. Thèse Bruxelles 1890. (Nicht gelesen.) — *Doutrelepont*, Die Ätiologie des Lupus vulgaris. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **16**. S. 289—302. 1884. — *Faber, Otto*, Über Lupus vulgaris. Dissert. Würzburg. 1889. S. 1—19. — *Foa, P.*, Tendovaginite e tuberculose della pelle. Arch. per le scienze med. **28**. 1904. (Nach *Zieler*, S. 229.) S. 59. — *Grouven, Carl*, Anderweitige Tuberkulose bei Lupus und Scrophuloderma. Brauers Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1903. Bd. I, S. 159—206. — *Grøn, Frederik*, Lupus vulgaris i Norge. Kristiania 1918. S. 1—110. — *Holm, Nicolai*, Klinisk Fremstilling af Lupusaffektionens Forhold til Scrophulosen. København 1887. S. 1—269. — *Hutchinson*, Hervian lecture on lupus. Brit. med. Journ. 1888. Vol. II, S. 6—10. — *Jadassohn, J.*, Die Tuberkulose der Haut. Mraceks Handbuch der Hautkrankheit. 1907. S. 113—520. — *Jones, H. E.*, Lupus vulgaris arising secondary to tuberculous lymphatic gland. Brit. Journ. of dermatol. **19**, S. 305—310. — *Lancashire, Georg*, Discussion of the association of skin tuberkulosis with visceral and other tuberculous manifestations. Brit, med. Journ. Oct. 8. 1921. S. 551—553. — *Leloir*, La scrofulo-tubercolose de la peau etc. Paris 1862. S. 1—382. — *Lenglet*, Lupus in „La pratique dermatologique“. Paris 1902. S. 239—432. — *Lewandowsky, F.*, Die Tuberkulose der Haut. Berlin 1916. S. 1—330. — *Lundsgaard, K. K. K.*, Om Øjenlidelser hos Patienter med Lupus vulgaris. Festskrift for Finseninstitutet 1921. S. 233—241. — *Neisser*, Verhandlungen auf dem Kopenhagen med. Kongreß. Arch. f. Dermatol .u. Syphilis **16**, 431—443. 1874. — *Neumann, I.*, Handbuch der Hautkrankheiten. Wien 1876. — *Nielsen, Ludv.*, Nogle Tilfaelde af Autoinfektion med Lupus. U. f. L. 1894, Nr. 17. — *Ostenfeldt*, J., Om Hyppigheden af chirurgisk Tuberkulose hos Patienter over 15 Aar. Nationalforeningens Aarsberetning 1916—17. — *Ostenfeldt, J.*, Hvor hyppigt optraeder Lungetuberkulose blandt voksne Patienter med chirurgisk Tuberkulose. Festskrift for Finseninstitutet 1921, S. 241—251. — *Philippson, L.*, Über die Pathogenese der Lupus und ihre Behandlung derselben. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 73—88. 1903. — *Derselbe*. Lupus. Seine Pathologie, Therapie und Prophylaxe. Berlin 1911, S. 1—38. — *Pontoppidan, E.*, Om Lupus. Disputats. København 1876, S. 1—131. — *Raudnitz*. Zur Äthiologie des Lupus vulgaris. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **14**, 31—44. 1882. — *Raw, Nathan*, Human und bovine Tuberculosis. Brit. med. Journ. **2**, 1018 bis 1021. 1905. — *Renouard, E.*, Du lupus er de ses rapports avec le scrophulose et la tuberculose. Thèse. Paris 1884. S. 1—243. — *Sachs*, Beiträge z. Statistik d. Lupus. Arch. f. Derm. u. Syphilis **18**, 241—245. 1886. — *Scadulo*, Die Radiotherapie d. Lymphome als Beitrag z. Prophylaxe des Lupus. Giorn. ital. malatt. vener. e d. pelle. 1911. S. 120—123. (Nach Zieler, S. 229.) — *Volckmann*, Lupus und Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. **26/7**, 416. 1875. — *Wilson, Erasmus*. Skin Disease. London 1863. S. 312. — *With, Carl*. The frequency with which various localities are attacked by Lupus vulgaris. Brit. Journ. of Dermatology a. Syphilis vol. 23. 1920, Nr. 10, S. 287—296. — *Derselbe*, Frederik Grøn, Lupus vulgaris i Norge. Anmeldelse med dertil knyttede Bemaerkninger om Hyppigheden af Lupus vulgaris i. Danmark. Hospt. Nr. 10. 1920. (Ref. in Brit. Journ. Derm. 1920. S. 241.) — *Würtzen, C. H.*, Lupus i dens Forbindelse med anden Tuberculose. saerlig Lungetuberculose. Festskrift for Finseninstitutet 1921, S. 296—330. — *Zieler, Karl*: „Hauttuberculose u. Tuberkulide“ in Jesionek's „Praktische Ergebnisse der Haut- und Geschlechtskrankheiten“. **3**. Wiesbaden 1914. S. 18—443.



Bandförmige Sklerodermie und Naevuszeichnung.

Von

Prof. Dr. S. **Bettmann** (Heidelberg).

(Aus der Heidelberger Universitäts-Hautklinik.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. September 1922.)

Ein Fall von Sklerodermie mit eigenartiger Verteilung der Hautveränderung gibt mir Anlaß zu den folgenden Darlegungen. Sie bezwecken nicht eine bloße Bereicherung der Kasuistik topographisch merkwürdiger Beispiele jener Hautkrankheit, sondern entspringen der Bemühung, einer Erklärung des Zustandekommens von Bandformen und anderer besonderer Zeichnungen bei Dermatosen näher zu treten.

Bei der nunmehr 33jährigen Patientin wurden die ersten Erscheinungen ihres Leidens vor etwa $1^1/_4$ Jahren bemerkt und zwar zunächst am rechten Arm; es hat rapid die jetzige Ausdehnung gewonnen. Ohne daß neue Herde hinzugekommen wären oder die Hautveränderung sich in der Fläche weiter ausgebreitet hätte, ist es zu einer schweren Induration gekommen, die stellenweise — so besonders über den Knien — bereits in Atrophie übergegangen ist.

Die Einzeichnungen in die beiden Lokalisationsschemata (Abb. 1 u. 2) versuchen nicht nur die Form und Ausdehnung der Hautveränderungen, sondern auch ihre Art möglichst genau wiederzugeben und lassen eine genauere Beschreibung von Einzelheiten überflüssig erscheinen, die für die weitere Darlegung nicht wesentlich in Betracht kommen.

Es besteht eine diffuse Veränderung der Haut an den unteren Extremitäten, welche die Glutäalgegend mit einbezieht; ebenso ist der ganze rechte Arm befallen. Am Rumpf und am Halse finden sich rechts größere, besonders stark indurierte umschriebene Herde und eine kräftig pigmentierte nicht verhärtete seitliche Zone.

Ferner ist über den Rumpf eine größere Zahl von punkt- und kleintropfenförmigen Herdchen zerstreut. Sie sind von gelblich-weißer Farbe, glatt, meist deutlich prominent und fühlen sich sehr derb an. Nach der genauen von *Gans* vorgenommenen histologischen Untersuchung werden auch diese Herdchen der Sklerodermie zuzurechnen sein, es sei denn, daß sie als eine eigenartige Naevusform (Naevi sclerosi) aufgefaßt werden müßten. Abgesehen von solchen Herdchen und von kaum erkennbaren umschriebenen Verfärbungen und geringfügigsten, eben angedeuteten Indurationen am Schulterblatt und der Streckseite des Ober- und Vorderarms ist die linke Rumpfhälfte und die linke obere Extremität an der Sklerodermie nicht beteiligt.

Außer den hier in aller Kürze skizzierten Veränderungen trägt die Patientin an ihrer Haut noch eine große Zahl von Muttermälern. Es handelt sich um pigmentierte weiche, meist wenig prominente Naevi, deren Zahl, Sitz und umgefähre



Größe möglichst genau auf Schema 1 und 2 fixiert wurde. Im Nacken sitzt beiderseits ein ausgedehnterer flacher Pigmentnaevus.

Besonders auffällig durch seine Form erscheint nun ein stark induriertes Band der Sklerodermie an der rechten Brusthälfte, das unterhalb der Clavicula ansetzend von außen her bogenförmig zum Sternum herüberzieht, an diesem senkrecht herabsteigt und als ein sich wiederum verbreiternder Bogen von unten her die Mamma umgreift, so daß diese im Gegensatz zu der hängenden linken Mamma wie durch einen Halter in die Höhe gedrückt erscheint (cf. Abb. 3).

An der schmalsten Stelle sitzt neben dem Bande ein ziemlich großer weicher

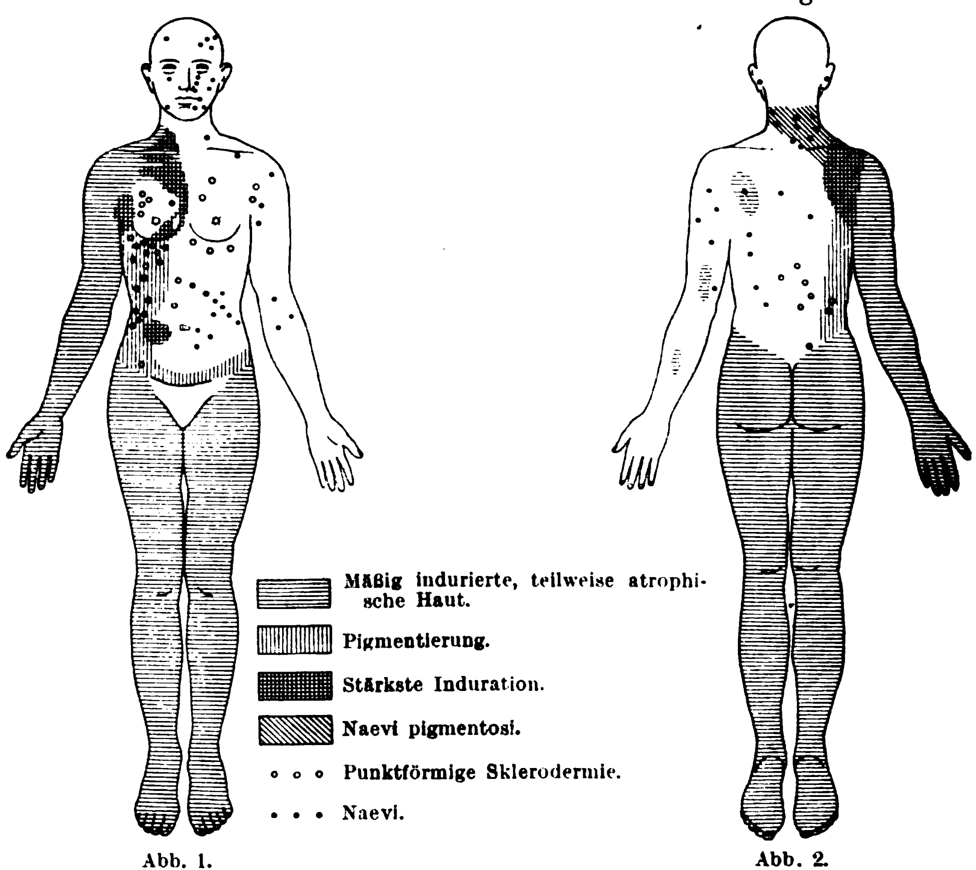


Abb. 1. Abb. 2.

pigmentierter Naevus wie in einer Aussparung. Am Rücken grenzt sich der stark indurierte Herd ebenfalls bogenförmig ab.

So häufig auch Bänder- und Strichformen bei der Sklerodermie vorkommen mögen, ist die hier geschilderte Anordnung in der gegebenen Lokalisation doch gewiß eine Seltenheit. Ich selbst habe sie in einem früheren Falle in ungefähr gleicher, aber doppelseitiger Ausprägung an der Brust gesehen. Analoge Beispiele konnte ich bei nächster Durchsicht der Literatur nicht ermitteln.

Bei dem Falle halbseitiger Sklerodermie aus der Beobachtung von *Napp*, der in *Blaschkos*[1]) Tafeln wiedergegeben ist (Tafel XXVI, Abb. 1, Text S. 50),

[1]) *Blaschko*, Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. Verhandl. d. 7. Kongr. d. dtsch. dermatol. Ges. 1901.

bestehen unverkennbare Ähnlichkeiten in der ganzen Verteilung, speziell auch insofern, als „die kleinere rechte Brust spitz kegelförmig aufsteht, während die größere linke schlaffer nach unten hängt“. In dem ausgesprochenen Falle *Hutchinsons*[1] („Morphoea herpetiformis“) fehlt eine Ähnlichkeit an der Vorderfläche des Rumpfes, dagegen finden sich in der Scapulargegend Bögen von gleicher Gestalt.

Callomon[2]) hat einen Fall von Sklerodermie „en bande“ am Rumpfe publiziert, deren Anordnung er auf die *Voigt*sche Grenzlinie bezieht, welche die Verästelungsgebiete der Nervi cutan. pector. anteriores von denen der Nervi cutan. pect. laterales scheidet. Diese Anordnung stimmt mit der unseres Falles keineswegs überein. *Callomon* wiederholt bei dieser Mitteilung den Hinweis *Blaschkos*[3]), daß strichförmige Dermatosen am Rumpfe überaus selten seien. Wir wollen diese Seltenheit besonders für solche strichförmige Dermatosen betonen, die im Wesentlichen eine vertikale Richtung einhalten und an der oberen Rumpfhälfte sitzen.

Der Versuch, die eigentümliche Anordnung des Sklerodermiebandes an der Brust unserer Patientin zu erklären, läßt zunächst die Annahme ablehnen, daß es etwa bestimmte Nerven- oder Gefäßbezirke heraushebe. Eine ausführliche Analyse, die zu diesem negativen Ergebnis führt, mag an dieser Stelle unterbleiben. Was aber dabei sofort in die Augen fällt, ist die vollkommene Übereinstimmung oder weitgehende Ähnlichkeit mit der Verteilung mancher systematisierter halbseitiger Naevi, bei denen es in gleicher Weise unmöglich bleibt, eine Deckung mit Gefäß- und Nerventerritorien ungezwungen zu erweisen. Ich könnte mehrere eigene hierher gehörende nicht publizierte Fälle anführen, beschränke mich aber auf die Zitierung einiger Beispiele aus der Literatur.



Abb. 3.

Von solchen mögen aus *Blaschkos* Tafeln (l. c.) die folgenden beachtet und in den Originalarbeiten nachgesehen werden, soweit sie ausführlicher publiziert sind:

Tafel X, Abb. 7, *M. Joseph*, Naevus verrucosus unius lateris.

Tafel XI, Abb. 2, *Spietschka*, Naevus neuropathicus verruco-papillomatosus aus: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **27**. Dieser Fall weist die Bogenformen an der Brust in doppelseitiger Ausprägung auf.

---

[1]) *Hutchinson*, Smaller Atlas of clinical illustrations. Tafel CXXXV und CXXXVI.

[2]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **101**.

[3]) l. c. S. 24.

Tafel XI, Abb. 6 nach *Hutchinson*, Ichthyosis herpetiformis. (Noch wesentlich auffälliger erscheint mir die Übereinstimmung des Brustbogens mit den Fällen von Ichthyosis herpetiformis, die *Hutchinson* im Smaller Atlas auf Tafel VI. und VII. wiedergegeben hat.)

Tafel XI, Abb. 7b, *Veiel*, Naevus verrucosus, linke Brustseite, aus Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **36**.

Tafel XII, Abb. 5, *Kaposi*, Naevus unius lateris aus Handatlas der Hautkrankheiten (Tafel 243).

Tafel XII, Abb. 3, *Bärensprung* (*Arndt*), Naevus unius lateris in Charité Annalen 1863.

Tafel XIII, Abb. 3, nach *Esmarch-Kulenkampff*, Die elephantiastischen Formen, Tafel XXVI (Fall Marie Horstmann).

Außerdem möchte ich noch die folgenden Fälle heranziehen:

Albers-Schönberg, Neuropathisches Hautpapillom. Dtsch. med. Wochenschr. 1895.

Pinkus, Pigmentierter verruköser, systematischer Naevus. Zeitschr. f. Dermatol. u. Syphilis **16**. 1909.

Strasser, Verruköser Naevus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **66**.



Abb. 4.

Geradezu frappierende Übereinstimmungen der Anordnung können aus einem Vergleiche der Photographie unseres Falles mit der Abbildung eines Falles von Naevus acneiformis unilateralis entnommen werden, den *Selhorst* veröffentlicht hat (Brit. journ. of dermatol. 1896 (s. Abb. 4). In beiden Fällen findet sich dieselbe bogenförmige Umgreifung der Mamma. Aber auch die mediane Abgrenzung der Herde am Rücken ist die gleiche in beiden Fällen. Es möchte scheinen, daß entsprechende Formen bei der an sich ja sehr seltenen Anomalie des Naevus acneiformis unilateralis verhältnismäßig häufig beobachtet worden sind.

So findet sich ein entsprechender „Brustbogen" auch in dem Falle von *Thibierge* (Naevus acnéique unilateral en bandes et en plaques [Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1896]), und in dem Falle von *Hodara*[1]) (halbseitiger Naevus comedofollicularis) bestand am Rücken ein Herd von vergleichbarer Anordnung. Bei dem von mir[2]) publizierten Falle von Naevus acneiformis hatten allerdings die Herde an Brust wie Rücken eine andere Gestalt.

II.

Ist aus genügend zahlreichen Beispielen erwiesen, daß die eigentümliche Anordnung des Sklerodermiebandes an der Brust unserer

[1]) *Hodara*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **123**.

[2]) *Bettmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **80**.



Kranken mit Naevuszeichnungen übereinstimmt, so liegt es nahe — schon mangels einer anderen befriedigenden Erklärung, wie sie vielleicht für anders gestaltete Strich- und Bandformen der Sklerodermie an Rumpf, Kopf und Extremitäten herangeholt werden könnte —, an naeviforme Gestaltungsbedingungen zu denken. Es müßte aber zunächst für die entsprechende Form der Muttermäler selbst eine Erklärung gefunden werden, die weder an der Verschiedenartigkeit des Aufbaus solcher Naevi unter einander scheitert noch daran, daß solche Figuren vielfach nur eine Teilerscheinung und besondere Lokalisation von viel ausgedehnteren Muttermälern bedeuten und daß somit die Erklärung diese gesamte Formung begründen muß. Man gelangt zu keiner befriedigenden Gesamterklärung, wenn man bei einem ausgedehnten systematisierten Naevus finden will, daß gewisse Teilbezirke eine Beziehung zu Nervenstämmen zu verraten scheinen, andere zu Spinal- oder Ganglienbezirken, andere wieder zu *Voigt*schen Grenzlinien oder zu Haarstromrichtungen oder zu Hautnervenbezirken und daß alle diese Deutungen an anderen Teilen des Naevus im Stiche lassen [vgl. z. B. den genau analysierten Fall von *Strasser*[1])].

Duch die Arbeiten von *Meirowsky* und *Leven*[2]),[3]) haben die Bemühungen um die Klärung der Naevussystematisation neue Anregungen erfahren und eine besondere Richtung gewonnen. Ihr reiches Vergleichsmaterial verweist auf unverkennbare Übereinstimmungen zwischen den Formen normaler Säugetierzeichnungen und systematisierter Muttermäler und eine wohl unbestreitbare Abhängigkeit solcher Naevi von keimplasmatischen Grundbedingungen. Die Frage, ob den Naevis nicht *auch* Bildungen zugerechnet werden können, die bei normaler Anlage auf eine während der intrauterinen Entwicklung eintretende pathologische Voraussetzung zurückzuführen wären, kann außer Betracht bleiben, solange zunächst für die Entstehung von Muttermälern als wesentlichster Gesichtspunkt die Annahme des „Vitium primae formationis" in den Vordergrund gerückt werden darf. Die Vorbehalte, die ich zu formulieren hatte[4]), richten sich nicht gegen die Anerkennung der genonomen Bedingtheit der Naevi, auf die ich selbst schon früher schüchtern hingewiesen habe, wohl aber gegen die Annahme, daß die Gestaltung der systematisierten Naevi (wie übrigens auch der normalen Tierzeichnungen) ohne die Zuhilfenahme einer Ergänzung erklärt werden könnte, die den Entwicklungsvorgängen ihre volle Bedeutung lassen will.

[1]) *Strasser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **66**.

[2]) *Meirowsky*, Über die Entstehung der sog. kongenitalen Mißbildungen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **127**.

[3]) *Meirowsky* und *Leven*, Tierzeichnung, Menschenscheckung und Systematisation der Muttermäler. Ibid. **134**.

[4]) *Bettmann*, Über Genodermatosen. Centralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4** u. a. O.



Wir müssen gerade hier in einer Zusammenfassung von Entwicklungsgeschichte und Vererbungslehre eine entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse treiben. Mag es sich bei den Hautbezirken, die sich am fertigen Individuum durch ihre Besonderheit herausheben, um Eigentümlichkeiten der Pigmentierung, der Behaarung, der Verhornung oder um andere und kompliziertere Befunde handeln, und mag jene im Keimplasma begründete Sonderpotenz etwas Normales, einen Rückschlag oder etwas Krankhaftes bedeuten, so ist damit nicht gesagt, daß die eigentümlichen Konfigurationen, die uns an der Hand auffallen, nur durch die eigengesetzliche Auswirkung genonomer Sonderpotenzen erklärt werden könnten.

Vorausgesetzt, daß die Formpotenz und der „Ort" des Naevus keimplasmatisch determiniert sei, ist damit seine reale Gestaltung noch keineswegs entschieden. Sie wird durch Einwirkungen während der Entwicklung herausgemodelt, die ihrerseits wiederum nichts Krankhaftes zu bedeuten brauchen, vielmehr in erster Linie oder ausschließlich von gesetzmäßigen normalen Wachstumsvorgängen abhängen. Jeder beliebige zunächst einfacher gestaltete Ausschnitt der Haut muß mit der fortschreitenden Entwicklung seine Form ändern, je nachdem er Beeinflussungen unterliegt, die nicht nur aus einer Wachstumstendenz des Organs, sondern bei der ungleichmäßigen Fixation der Haut an ihrer Unterlage aus der sich komplizierenden Gestaltung dieser Unterlage resultieren. Die Haut muß sich Dehnungen, Zerrungen, Drehungen usw. anpassen, die in verschiedener Art und Stärke auf die verschiedenen Bausteingruppen des Organs einwirken.

Es bleibt die Frage offen, wieweit diese Formung entscheidend im Bauplan vorausbegründet ist und wieweit sich daneben „Zufälligkeiten" wie Haltung, Streckung, Bewegung des Fötus geltend machen können.

Bei der Annahme einer keimplasmatischen Determination des Naevussubstrats und seines Ortes wird also doch für die Ausprägung der Form das gesamte Wachstumserlebnis des Organs und des ganzen Organismus entscheidend. Wenn die auffallenden Gestaltungen der systematisierten Naevi unabhängig von ihrem histologischen Aufbau untereinander Übereinstimmungen aufweisen, so spricht das für gleichartige intrauterine Erlebnisse im Sinne normaler und typischer Wachstumsvorgänge und nicht im Sinne pathologischer Beeinflussungen. Es wird so verständlich, daß bestimmte Naevuszeichnungen nur an bestimmten Stellen zustande kommen können, daß sie aber andererseits auch an bestimmten Stellen zustande kommen müssen. Dabei bleiben aber doch genügend weitgehende Unterschiede in den einzelnen Fällen übrig, um zu der Annahme zu berechtigen, daß jene Gestaltungen nicht nur die allgemeinen Wachstumsgesetzmäßigkeiten, sondern auch die „zufälligen", nicht von vorn-



herein in Rechnung zu setzenden individuellen Beeinflussungen während der Entwicklung widerspiegeln.

Baur betont, daß das Aussehen eines Organismus nicht nur von seiner ererbten Reaktionsweise, sondern auch von seiner Umwelt und den Außeneinflüssen abhängt, denen er während seiner Entwicklung unterworfen war, und *Haecker* spricht von einer Fähigkeit des Organismus, noch im Verlaufe der Ontogenese, während sich einzelne Organanlagen in einer für Reizwirkungen sensiblen Periode befinden, gewisse vom Typus abweichende Entwicklungsrichtungen einzuschlagen, die zum Teil identisch mit den durch Gleichgewichtsänderungen des Artplasmas bedingten sein können.

Wir werden uns nach allem hüten müssen, die Anordung der bandförmigen Naevi auf allzu einfache Gesetzmäßigkeiten zu beziehen, zumal wenn die so gestalteten Naevi isolierte und nicht familiäre Vorkommnisse bedeuten.

III.

Als normale Indikatoren typischer Wachstumsvorgänge an der Haut werden vor allem die *Langer*schen Spaltbarkeitslinien und die Haarstromlinien betrachtet. Die Anordnung von Naevis ist auf beide Arten von Systemen bezogen worden.

Durch die Untersuchungen von *Burkhard*[1]) ist festgestellt, daß die Spaltbarkeitsrichtungen der Haut, die beim Menschen vom dritten Fötalmonat ab eine charakteristische Einstellung besitzen und sich übrigens nicht an allen Hautstellen gleichzeitig herausdifferenzieren, im weiteren Verlaufe der Entwicklung Umstellungen erfahren, die auf einen Wechsel der Wachstumsproportion zwischen der äußeren Decke und den darunterliegenden Organen zu beziehen sind. Dieser Spannungswechsel ist also eine Begleiterscheinung der Schwankungen in der Wachstumskorrelation verschiedener Organ- und Gewebebezirke.

Analoge Überlegungen hat man auch auf die Anordnung der Behaarung anwenden wollen. Zunächst ist allerdings strittig, wieweit die schiefe Richtung des einzelnen Haares vom Wachstum der Haut und der darunterliegenden Organe beeinflußt ist (*Voigt*, *Ecker*, *Okamura* u. a.). *Köllicker* sah die Schiefstellung der Haare schon in der ersten Anlage begründet und auch *Okamura*[2]) betont diese Schiefstellung schon in frühesten Stadien; aber er hebt ein Größerwerden der Neigung hervor. „Es ist zweifellos, daß für das Schiefwachsen der Haare sowohl Bedingungen ontogenetischer Natur bestehen als auch die Wachstumsverhält-

[1]) *Burkhard*, Über die Hautspaltbarkeit menschlicher Embryonen. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1903.

[2]) *Okamura*, Zur Lehre über die Wachstumsrichtung der Haare in der ersten Anlage. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 28.



nisse der Haut und der unterliegenden Organe *möglicherweise* darauf wesentlichen Einfluß nehmen" (*Okamura*).

Wie steht es nun mit den Haarkomplexen, die sich in den Haar*strom*linien ausdrücken? *Friedenthal* beispielsweise meint, die Richtung der Haarströme sei abhängig von den Spannungslinien der Haut und diese wieder von den Bewegungen der Tiere und der hierdurch bedingten Form des Leibes und des Knochengerüstes. Auch das Grundgesetz von *M. Schein* mag hier angeführt werden, wonach das Haarwachstum dem Flächenwachstum der Haut umgekehrt proportional wäre. Haarwachstum trete dort ein, wo die Haut im Flächenwachstum zurückbleibt; es trete in dem Maße auf, in dem ein Hautfeld hinter den umgebenden Hautgebieten im Flächenwachstum zurückbleibe. Spannung und Entspannung der Haut bedinge nicht nur Haarwachstum oder Verlust des Haarkleides an disponierten Stellen, sondern im Zusammenhange damit auch die Richtungslinien der Haarströme und Haarfluren.

Okamura[1]) glaubt eine gewisse Umlagerung der Haarlinien während der fötalen Entwicklung annehmen zu dürfen und sucht eine Erklärung für diese Abweichung der Haarströme in den verschiedenen Wachstumsverhältnissen von Ober- und Unterkörper, wie in den Wachstumsverhältnissen des Unterkörpers selbst bei individuellen Variationen nach der Größe des Individuums und seiner untersetzteren oder schlankeren Gestalt.

Er glaubt so auch erklären zu können, daß und warum die Abweichung der Haarströme (und vielleicht auch der Spaltrichtungen!) gerade in der Gegend der „wagrechten Halbierungslinie" am häufigsten zur Beobachtung gelange. Hier sei das Wachstum sehr lebhaft und kompliziert, weil die rasch wachsenden Teile des Unterkörpers mit den langsamer wachsenden Teilen des Oberkörpers zusammenstoßen. *Schwalbe* hat ausgehend von einem Urschema in Betracht gezogen, daß Faltenbildungen, also intrauterine Störungen des normalen Schemas, für Haarrichtungen bestimmend werden können, eine Anschauung, die *Ludwig*[2]) nicht völlig abzuweisen scheint. Im ganzen aber zwingen die Untersuchungen dieses Autors zu einer Revision der bisherigen Meinungen. Er betont, daß sich die Haarrichtungen im Gegensatz zu den Spaltlinien während der intrauterinen Entwicklung nicht ändern. Seine allgemeine Formulierung geht dahin, daß die Richtung der Haare mit der Richtung zusammenfällt, in der die flächenhaften Elemente der Epidermis mit größter Geschwindigkeit wachsen. Er sieht sich dabei zu der Vermutung gedrängt, daß die für den Haarstrich maßgebenden Vorgänge in einer Periode ablaufen und zum Stillstand kommen, die dem

[1]) *Okamura*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **56**.

[2]) *Ludwig*, Morphologie und Morphogenese des Haarstrichs. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **62**.



Auftreten der Haare vorausgehen und sich wenigstens vorläufig unserer direkten Wahrnehmung entziehen. Dadurch wird die Annahme fast zur Notwendigkeit, daß die Wachstumslinien ihren Einfluß auf die Orientierung der Haare einbüßen, und zwar dann, wenn eine feste Verbindung der Epidermis mit der Cutis eingetreten ist. Eine Übereinstimmung der Wachstumsgeschwindigkeit und -richtung einander entsprechender Stücke der Cutis und Epidermis muß in früher Zeit nicht vorhanden sein. Aber spätestens mit dem Auftreten der allerersten Haaranlagen muß diese Übereinstimmung bestehen. Jedenfalls sind die zunächst selbständigen Wachstumslinien infolge der festen Verbindung von Cutis und Epidermis in späterer Zeit des Fötallebens viel weniger ausgesprochen als am Anfang, und hieraus entnimmt *Ludwig* eine Erklärung dafür, daß so die einmal erfolgte Orientierung des Zellmaterials der Haaranlagen und ihrer epithelialen Adnexe stabil wird und daß später auftretende Haare ebenso orientiert sind wie die zuerst entstandenen.

Finden diese Lehren *Ludwigs* allgemeine Zustimmung, so liegt für uns die Frage nahe, ob und wieweit Anordnungen an der Haut die Übereinstimmungen mit den Haarcharakterisierungslinien zeigen, hinsichtlich ihrer Entstehung auf eine Phase bezogen werden dürfen, die für die Bildung der Haarlinien selbst maßgebend war.

III.

Wenn die Anordnungen der Spaltrichtungen der Haut wie der Haarcharakterisierungslinien auf Wachstumsbeeinflussungen des sich entwickelnden Hautorgans bezogen werden müssen, so ist damit nicht gesagt, daß eine Übereinstimmung der Richtungen beider Systeme bestehen müßte, weder im fötalen Leben noch vor allem am fertig entwickelten Objekt. Unterschiede können und müssen auf Verschiedenheiten der kritischen Phasen, auf Tempodifferenzen und auf weiteren akzessorischen Momenten der Entwicklung beruhen. Aber auch eine gegenseitige Beeinflussung ist möglich. So meint *Burkhard*, daß für die Umlagerungen der Spaltrichtungen der Haut des Foetus gerade die Haarentwicklung verantwortlich sei, indem die zapfenförmigen Haaranlagen zwischen die Bindegewebsfasern hineinwachsen und diese langsam auseinanderdrängen. „Die Fasern verhalten sich der Haaranlage gegenüber ähnlich wie zum eindringenden Stichelinstrument. Auch der Haarkegel erzeugt, wenn er die Fasern auseinanderschiebt, eine Spalte im Corium.“.

Deswegen brauchen aber gewiß die Richtungen der Haarströme selbst nicht mit den Spaltungslinien übereinzustimmen. *Schwalbe* hat den Standpunkt vertreten, daß die Spaltbarkeit der Haut völlig unabhängig von den Haar*reihen* verlaufe und *Ludwig* nimmt den gleichen Standpunkt ein.



Damit ist aber andererseits nicht ausgeschlossen, daß stellenweise und zeitweise Spaltlinien und Haarreihen in gleicher Richtung verlaufen können.

IV.

Daß Naevi den Spaltrichtungen der Haut entsprechend orientiert seien, ist zuerst von *O. Simon* hervorgehoben und auf die Verhältnisse der Hautspannung bezogen worden. Daß damit keine Erklärung für das *Wesen* solcher Naevi gegeben werden kann, ist ohne weiteres zuzugeben, ebenso wie die Unmöglichkeit, generell eine Übereinstimmung zwischen Naevusverlauf und Spaltungsrichtungen nach der Geburt festzustellen. Es wird aber in anderen Zusammenhängen die Frage zu erörtern sein, ob jene Übereinstimmung, wo sie sich kundgibt, nicht als Beweis dafür herangezogen werden kann, daß das Naevussubstrat vorhanden gewesen sein muß, ehe die Spaltrichtungen an der Haut überhaupt zum Ausdruck kamen und ob nicht die Deckung mit den Spaltungsrichtungen dafür spricht, daß der bereits durch die Naevuspotenz ausgezeichnete Hautbezirk dieselben Abhängigkeiten von den bewegenden Kräften verrät, die für die Herausbildung der Spaltlinien in Betracht kommen.

Dabei sind die individuellen und zeitlichen Abweichungen vom Schema mit zu berücksichtigen, die sich in den Anordnungen der Spaltlinien kundgeben können.

Entsprechende Überlegungen beziehen sich auf Übereinstimmungen zwischen der Anordnung eines Naevus systematisatus und Haarstromlinien. Eine solche Deckung ist vielfach hervorgehoben worden (so von *Blaschko*, *Jadassohn*, *Okamura*, *Gassmann*, *Pinkus* u. a.). Speziell bei einem Teil der Naevi, die als Beispiel für das Vorkommen des „Brustbogens" oben angeführt worden sind, wurde auf eine Anordnung in Haarcharakterisierungslinien aufmerksam gemacht. *Pinkus*[1]) hat einen spiraligen Naevus in Kombination mit einem ihm vollkommen angepaßten Haarwirbel beschrieben und dabei darauf verwiesen, daß Wirbel schon lange vor der Entstehung der Haare als spiralige Bildungen angelegt sind.

Sind die Haarlinien nicht am Kranken selbst erkennbar, so kann der Vergleich mit einem bloßen Schema irreführen, insofern dieses eben nicht die individuellen Möglichkeiten des gerade vorliegenden Falles wiedergibt. *Ludwigs* umfassende Untersuchungen haben gezeigt, daß die alten Schemata die sehr weitgehende normale Variationsbreite außer acht lassen und daß das Bild der Haarstriche, so wie es von *Eschricht* (1837) und von *Voigt* (1857) gezeichnet worden ist, selbst in seinen Grundzügen wesentlich modifiziert werden muß.

[1]) *Pinkus*, Dermatol. Zeitschr. **16**.



Es braucht kaum nochmals betont zu werden, daß eine etwa feststellbare Übereinstimmung zwischen Naevuskonfiguration und Haaranordnung keinen Schluß auf eine gradlinige Abhängigkeit der ersteren von den letzteren verweist, sondern höchstens auf koordinierte Folgen gleichsinnig wirkender Kräfte.

V.

Der Arbeit von *Meirowsky* und *Leven* verdanken wir den glücklichen Ausbau des Gedankens, daß sich zwischen den Streifungen und Scheckungen speziell der pigmentierten Naevi und den normalen Zeichnungen der Säugetierfelle nicht nur weitgehende Vergleichsmöglichkeiten ergeben, sondern daß die nachweisbaren Übereinstimmungen auf gleichartige Gesetzmäßigkeiten verweisen müssen. Ein Fortschritt in der Erklärung der Tierzeichnungen wird uns auch einen Gewinn für die Deutung der Naevusfiguren bringen können.

Deshalb scheinen mir die neuesten Untersuchungen von *Krieg*[1]) besonders beachtenswert. Was dieser zunächst für die Fellfärbungen der Equiden studiert hat, erlaubt gewiß verbreiterte Ausblicke nicht nur für die spezielle Tierart und nicht nur für die Pigmentierung der Haare, sondern für andere Hauteigentümlichkeiten, bei denen sich spezielle Anordnungen ausdrücken.

Indem wir auf ein genaueres Studium der Arbeiten *Kriegs* verweisen, wollen wir hier nur einiges Wesentliche aus seinen Feststellungen und hypothetischen Folgerungen hervorheben.

Der Modus der Pigmentanordnung *kann* in manchen Fällen Indicator für den Modus des Hautwachstums sein. Aus der Tatsache, daß die Streifung bei allen Säugetieren, bei denen sie überhaupt vorkommt, eine gewisse prinzipielle Ähnlichkeit erkennen läßt, ergibt sich die Vermutung, daß sie in der Anordnung ihrer Teile von relativ allgemeinen Gesetzen der Organisation abhängt, daß sie also nicht durch einen autonomen Entwicklungsvorgang entsteht, sondern daß sie durch andere Wachstumsvorgänge korrelativ bedingt oder beeinflußt wird.

Krieg will nun eine Analogie zwischen *Faltenverlauf* und Pigmentanordnung an der Haut nachweisen. Er kommt zu der Annahme, daß die Zug- und Druckverhältnisse in der Haut, die sich in der Faltung äußern, unter gewissen Nebenumständen auf die Anordnung des Pigments in der Haut einen Einfluß ausüben und er gewinnt die Vorstellung, daß die Anordnungen des Pigments in Streifen etwa dem Verlauf der Faltentäler entspreche.

Krieg gibt die folgende vorläufige Fassung seiner Hypothese: Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen den Zug- und Druck-

[1]) *Krieg*, Die Prinzipien der Streifenzeichnung bei den Säugetieren. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen. Heft 30. 1922.



verhältnissen, also den Spannungsverhältnissen in der Haut, und andererseits der spezifischen Anordnung des Pigments in Streifen; der Faltenverlauf ist als Kriterium der Spannungsverhältnisse zu betrachten. Dabei ist abzuheben auf die Spannungsverhältnisse einer bestimmten „kritischen" Wachstumsphase. Die Pigmentanordnung stellt das Abbild der dynamischen Zustände in der Haut während jener Phase der Entwicklung dar, welche für die Anordnung der pigmentbildenden Zellen kritisch gewesen ist.

Verschiedenheiten der zeitlichen Entwicklungskorrelation könnten nicht nur Verschiedenheiten in dem Streifenverlauf, sondern auch in der Zahl und Breite der Streifen erklären helfen.

Fällt die kritische Phase in die Zeit des Wechsels der Zug- und Druckverhältnisse, so daß sich Einwirkungen verschiedener winklich zueinander stehender Druck- und Zugsysteme ergeben — also eine dynamische Interferenz anachroner entwicklungsdynamischer Systeme —, so wird die Stellung der einzelnen Flecken zueinander, ihre Gestalt und Orientierung zur Längsachse des Tieres nach der zeitlichen oder morphologischen Prävalenz der einen oder anderen Spannungskomponente verschieden sein. Damit können auch Zeichnungsverschiedenheiten erklärt werden.

Wichtige Ergänzungen und Erweiterungen liefert eine soeben erschienene Arbeit *Kriegs*[1]) über „Streifung und Stromung". Sind die Anordnungen der Fellstreifungen von den Spannungsverhältnissen der Haut und ihrem typischen gesetzmäßigen Wechsel während der Ontogenese abhängig und stellt sich heraus, daß dabei die Spannungssysteme, die einander ablösen, ungefähr senkrecht aufeinander stehen, so findet *Krieg* für diese von ihm erschlossene Annahme eine schöne Bestätigung in den ihm bisher unbekannten oben besprochenen Untersuchungen *Burkhards* über die Spaltrichtungen. Er kommt zu dem Schlusse, daß die kritische Phase für die Ausbildung der Färbungsstreifen an Rumpf und Extremitäten den Entwicklungsphasen entspricht, in denen die Spannungsrichtungen der betroffenen Hautgebiete in gleichem Sinne wie die Streifungen verlaufen.

Nun ziehen aber bei regelmäßigen Streifungen die Streifen an den Extremitäten stets zirkulär, gleichgültig ob die Streifung am Stamme eine longitudinale oder vertikale Richtung einhält. Deshalb gewinnen Längsstreifungen an den Extremitäten ein besonderes Interesse, die als Stromung bezeichnet werden, und die nur bei domestizierten Tieren vorkommen. Diese Stromungen ergeben viel mehr als die Streifungen das Bild einer zufälligen, wenig normierten Zeichnungsform. Sie lassen auch nähere Beziehungen zu gewissen Formen der Scheckung annehmen.

[1]) *Krieg*, Streifung und Stromung. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **51**.



Die Zeichnungsform der Stromung führt *Krieg* zu der Vermutung, daß die Ursache des Eintretens der Stromung in den zeitlichen Verhältnissen ihrer kritischen Phase zu suchen sei, die einem sehr frühen Zeitpunkte mit viel weniger differenzierten Spannungsverhältnissen entspreche als die späteren zur Streifung führenden Phasen. In gewissem Sinne wiederum das Wichtigste ist die Folgerung, zu der auch *Kriegs* Arbeiten führen, daß nicht etwa eine Gruppe von Erbfaktoren für Streifung oder für spezifische Pigmentanordnung anzunehmen ist, daß also keine Determination der Streifung als solche besteht, sondern daß Wachstumskorrelationen in den Vordergrund rücken.

Selbstverständlich ist aber die zeitliche Korrelation der Wachstumsvorgänge überhaupt ein Teil der Auswirkungen verschiedener Erbfaktoren. „Sie ist zugleich eine Korrelation der Bildungspotenzen dieser Erbfaktoren, welche sich nicht nur in der *Wesensart* der durch sie bedingten Eigenschaften offenbaren, sondern auch in der *Energie* der durch sie bedingten Wachstumsvorgänge, also auch in deren relativer *Geschwindigkeit*."

Domestikation und Bastardierung kann gewisse Erbfaktoren und auch die Wachstumskorrelationen labilisieren und so eine Schwankung der für die Zeichnung des Fells wie für andere Außeneigenschaften kritischen Phase bedingen.

VI.

Ich habe mich an dieser Stelle darauf zu beschränken, auf neue Arbeiten aufmerksam zu machen, die auch dem Studium der Naevusformationen neue Wege weisen. Es kann sich aber hier nicht darum handeln, die Fülle der Anregungen, die sich aus ihnen ergeben, weiter zu verfolgen. Eine Menge von Detailuntersuchungen und genauen Prüfungen hat einzusetzen und sie wird — wie ich jetzt schon bestimmt annehmen darf — dem besseren Verständnis für die Gestaltungen der systematisierten Naevi dienen. Diese Untersuchungen sind notwendig, da eben die alten Erklärungen der Formen band- und strichartiger Naevi unbefriedigend blieben und andererseits die Annahme einer Abhängigkeit der Naevi von keimplasmatisch gegebenen Grundbedingungen wohl eine notwendige Voraussetzung für die Genese der Naevi bedeuten kann, aber seine bildhafte Ausbreitung am Naevusort für sich allein nicht erklären kann. Es wird nach den Arbeiten *Kriegs* besonders auf die Tatsache und die zeitlichen Ausprägungen von Hautfalten am Foetus zu achten sein. Sie können wohl auch den leidigen Streit um eine Beziehung der Epidermis*fläche* zu metameralen Anlagen, der in der Naevusfrage seine Rolle spielt, zu einer befriedigenden Auflösung bringen.

Wir mußten auf diese Frage deshalb eingehen, weil naevusartige Anordnungen strichförmiger Dermatosen des späteren Lebens Erklärungen



verlangen oder nahelegen, die nur aus dem Studium der Naevi selbst gewonnen werden können.

So neige ich zu der Auffassung, daß Anordnungen, wie sie in unseren Sklerodermiefalle hervortraten, nur durch die Annahme verständlich werden, daß die Krankheit einen Bezirk der Haut befallen hat, der mit einer genonomen für die Erkrankung bedeutungsvollen Sonderpotenz ausgestattet, während der fötalen Entwicklung den gleichen Beeinflussungen unterlag, die für die Figur entsprechend lokalisierter Naevi in Frage kommen. Wieviel oder wie wenig diese Annahme für eine Auffassung der Sklerodermie als solcher im Sinne einer „Genodermatose“ besagt, ist hier nicht weiter zu verfolgen. Es eröffnen sich aber Möglichkeiten, zum mindesten gewisse Formen umschriebener Skleroder mien den Naevis anzugliedern[1]).

Wenn wir bei einer strichförmigen Hauterkrankung des späteren Lebens eine seit Geburt bestehende lokale Terraineigentümlichkeit annehmen sollen, die jene Gestaltung gewissermaßen vorzeichnet, so möchten wir für deren Existenz noch andere Indicatoren besitzen als die komplexe Dermatose selbst. In diesem Sinne lassen sich vielleicht gerade Naevi an der Haut des Patienten verwerten, die zwar nichts für die von der Dermatose betroffene Hautpartie, wohl aber für die Besonderheit der Haut im ganzen etwas besagen können. So scheint mir in unserem Falle die Kombination der Sklerodermie mit Muttermälern beachtenswert, nicht nur wegen der großen Zahl dieser Naevi, sondern vor allem auch wegen ihrer Verteilung.

Die oben wiedergegebenen Schemata zeigen, daß die Naevi die von der Sklerodermie befallenen Hautstellen fast völlig unbeteiligt lassen, ja daß am Rumpf und der oberen Extremität geradezu eine Sklerodermieseite und eine Naevusseite existiert. Auf der Sklerodermiehälfte finden sich Naevi im Gesichte und am Nacken (also wiederum an sklerodermiefreien Hautstellen) in geringer Zahl gegenüber einer starken Häufung der Naevi an symmetrischen Teilen der linken Seite; an der Brust sitzt rechts ein einziger Naevus, dem die Sklerodermie geradezu ausgewichen ist, an der rechten Rückenhälfte ein einziger kleiner Naevus außerhalb des Sklerodermiebereichs.

Umgekehrt ist die naevusreiche linke Rumpfhälfte und der linke Arm an den sklerodermatischen Veränderungen fast unbeteiligt, abgesehen von einer im Vergleich zur rechten Seite mäßigen Zahl von punktför-

[1]) Es ist gewiß nicht angängig, bei einer Hauterkrankung, die im Sinne der von mir gegebenen Definition als Genodermatose rubriziert werden soll, sich mit der Annahme einer ganz unbestimmten genonomen „virtuellen Potenz“ zu begnügen. Die latente oder kryptomere Eigenschaft des Keimplasmas, die wir voraussetzen, muß schärfer abgrenzbar und umschreibbar sein. Hierüber werde ich mich an anderer Stelle genauer äußern.



migen Skleroseherdchen, in deren Bezirk wiederum Naevi vollständig fehlen. Diese letzteren sind am Abdomen ungefähr bandartig angeordnet.

Nur nebenher sei darauf aufmerksam gemacht, daß die Verteilung der „Morphoea punctata" an unserer Patientin an sich ein Argument für die Annahme einer „naevoiden" Affektion liefern kann.

Es besteht im ganzen der Eindruck einer sehr weitgehenden und anscheinend gesetzmäßigen Scheidung von Sklerodermie- und Naevusdistrikten. Man könnte von einem gegenseitigen Vikariieren sprechen. Dieses Verhalten ist gerade im Hinblick auf das Vorkommen von eigenartigen Kreuzungen bei der Lokalisation multipler Naevi interessant. So hat *Pinkus*[1]) einen Fall von multiplen pigmentierten flachen Naevis beschrieben, bei dem die meisten der Muttermäler in mehreren Gruppen an der linken Körperhälfte saßen, während an allen entsprechenden Stellen der rechten Seite die Haut unverändert war. Dafür war aber ein großer Teil der Thorax- und Bauchhaut rechts von einem großen Pigmentnaevus bedeckt, während die korrespondierende Gegend der linken Seite normale Haut aufwies.

In einem anderen oben bereits erwähnten Falle von *Pinkus*[2]) handelte es sich um eine Patientin, deren Brust- und Bauchhaut links von hauptsächlich vier großen verrukösen Naevuszügen eingenommen war, während sich korrespondierend mit einer freigebliebenen Partie dieser Seite rechts ein fast genau entsprechendes flaches pigmentiertes Naevusband zeigte. Vergleichbare Verhältnisse sind auch an unserer Patientin zu finden, nur handelt es sich nicht um einen Gegensatz zwischen Naevusbezirken und normalen Hautbezirken, sondern um einen solchen zwischen Naevusbezirken und Sklerodermiedistrikten.

Es bleibt jedenfalls auffällig, daß der Träger einer ausgedehnten halbseitigen Naevusbildung von einer „systematisierten" Dermatose befallen werden kann. Auf die grundsätzliche Bedeutung solcher Vorkommnisse habe ich bereits gelegentlich der Publikation meines Falles von Naevus acneiformis hingewiesen. Bei diesem stellte sich im Verlaufe der Beobachtung eine streifen- und herdweise angeordnete lichenartige Hautaffektion ein, die in diesem Falle dieselbe Körperhälfte wie der Naevus betraf und da, wo die Mittellinie überschritten wurde, eine örtliche Beziehung zum Naevus einhielt. Auch auf die Kombination eines Naevus verrucosus unius lateris mit einer ausgebreiteten Eruption des Lichen ruber planus der gleichen Seite habe ich früher aufmerksam gemacht. Gerade solche Vorkommnisse legen die Vermutung nahe, daß die Anordnungen strichförmiger Dermatosen „naevusartig" vorgezeichnet sein können. Solche Naevusanlagen scheinen sogar in sichtbar nicht veränderter Haut zu liegen in der Art, daß die vom Naevus eingenommene

[1]) Dermatol. Zeitschr. **16**.

[2]) Ibidem.



Körperseite von krankhaften Veränderungen befallen wird, während die andere Körperhälfte gesund bleibt. Diese Eigentümlichkeit besitzt oft die gesunde Haut der von einem Naevus unius lateris eingenommenen Körperhälfte, worauf u. a. *Campana* aufmerksam macht [*Pinkus*[1])].

Es bleibt aber eine in mancher Hinsicht unbefriedigende Forderung, daß eine solche ausgesprochene Terraineigentümlichkeit der Haut, die seit Geburt bestände, vorausgesetzt werden soll, ohne irgendwie nachweisbar zu sein, bis eine komplexe Dermatose des späteren Lebens sie heraushebt. Wir möchten ein erkennbares Beweismittel für die Existenz solcher Eigenbezirke besitzen. In dieser Beziehung lassen sich wenigstens bis zu einem gewissen Grade jene seltenen Fälle verwerten, in denen an der Haut tatsächlich ein Naevus von entsprechenden Formeigentümlichkeiten bestand, der aber wieder verschwunden ist. Ich selbst konnte einen solchen Fall mitteilen[2]), in dem bei der Geburt ein ausgedehnter Naevus verrucosus unius lateris vorhanden war, der nach einigen Wochen wieder verschwand. Das Kind war 6 Monate später, als ich es zum letzten Male sah, vollkommen frei von irgendwelchen erkennbaren Hautveränderungen. Gerade in diesem Falle hatte übrigens der Hornnaevus in seiner oberen Begrenzung an der Brust die Bogenform eingehalten, auf die in der vorliegenden Arbeit besonders Bezug zu nehmen war.

Ich habe im Anschluß an den Fall in Betracht gezogen, daß manche Naevi tardi vielleicht nur das Wiedererscheinen eines solchen „geheilten“ Naevus bedeuten könnten, oder daß möglicherweise zwar der Naevus als solcher nicht wiederkäme, wohl aber sein Hautbezirk sich später in anderer Beziehung als eigenartig beeinflußt zeigte. Dabei habe ich gerade auf die naevusartigen Voraussetzungen bei der Lokalisation strichförmiger Dermatosen verwiesen. Jedenfalls wäre es lohnend, wenn sich wenigstens in dem einen oder anderen Falle einmal eine möglichst genaue und lange fortgesetzte Kontrolle durchführen ließe, die ein Urteil darüber erlaubte, ob und in welcher Hinsicht etwa ein Hautbezirk, der durch einen manifesten, aber wieder zurückgebildeten Naevus ausgezeichnet war, hinterher Besonderheiten erkennen ließe. Die Aussichten, umfangreiches Material zu gewinnen, sind allerdings schon deshalb sehr gering, weil jene Spontaninvolution eines systematisierten Naevus zu den großen Seltenheiten gehört. (Von der häufiger vorkommenden Rückbildung mancher herdweise auftretender, bei der Geburt nachweisbarer „Weinflecken“mäler ist hier nicht die Rede.)

Leider habe ich das Kind, bei dem ich seinerzeit den interessanten Befund erheben konnte, später nicht wieder gesehen, da die Familie verzog. Es ist mir aber gelungen, den jetzigen Wohnort ausfindig zu

[1]) *S. Bettmann*, Die Mißbildungen der Haut. Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. Jena 1912. S. 662.

[2]) Dermatol. Zeitschr. **20**.



machen, und ich verdanke der Freundlichkeit des Schularztes folgende Mitteilung:

Bei dem nunmehr 10jährigen gut entwickelten Knaben bestehen an der Ulnarseite der linken Hohlhand dicht gedrängte kleine warzenähnliche Verdickungen und Erhebungen der Haut. Nach der mir eingesandten Skizze zieht ein Längsstrich vom 2. Gliede des 4. Fingers proximal bis über das Handgelenk hinaus, ein zweiter Strich vom 5. Metacarpo-Phalangealgelenk bis gegen das Handgelenk zu. Am Hypothenar vereinigen sich die beiden Züge zu einer breiten Fläche. Sonst besteht weder an der Extremität noch sonstwo am Körper eine Hautveränderung.

Demnach ist also der Naevus, der bei der Geburt bestanden hatte, nicht wieder zum Vorschein gekommen, dafür hat sich ein bleibender Naevus nachträglich eingestellt. Dieser entspricht seiner Bauart nach dem ursprünglichen Naevus, in dessen Strich*system* er auch hineinpaßt, aber er sitzt an einer Stelle, die bei jenem wieder involvierten Naevus frei befunden worden war.

Wenn die frühzeitige Rückbildung von strichförmigen Muttermälern, für die unser Fall ein eindrucksvolles Beispiel ergab, vielleicht als befremdlich erscheinen mag, so ergibt sich dafür ein Analogon bei normalen Tierzeichnungen. Schon *Darwin*[1]) hat auf Streifungen ganz junger Pferde hingewiesen, die zeitig wieder vollkommen verschwinden, und *Krieg* hebt neuerdings wieder eine vorübergehende Jugendzeichnung bei Säugetieren hervor, die auf Streifungsanlagen hindeutet. Bei neugeborenen Pferden ist eine rudimentäre Streifung physiologisch, die meist nach mehreren wenigen Wochen wieder ganz oder beinahe verschwunden ist.

Auch diese Einzelheit mag auf Klärungsmöglichkeiten verweisen, die sich für Naevusprobleme aus vergleichenden morphologischen Untersuchungen ergeben können.

---

[1]) *Ch. Darwin*, Das Variieren der Tiere und Pflanzen. Bd. 1. Kap. 2.



(Aus der Hautklinik der städt. Krankenanstalten zu Dortmund [Leitender Arzt: Prof. Dr. *Fabry*].)

Über Lichen ruber planus cum pigmentatione (Lichen pigmentosus).

Von

Dr. Obermiller,
Sekundärarzt der Hautklinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. September 1922).

Seit dem Jahre 1916 sind an der hiesigen Hautklinik eine ganze Anzahl mit starker Pigmentation einhergehender Lichenfälle zur Beobachtung gelangt, die wegen ihres von dem typischen Lichen ruber planus stark differierenden Aussehens unsere besondere Aufmerksamkeit in Anspruch genommen haben. Das in allen Fällen übereinstimmende, ganz charakteristische Krankheitsbild berechtigt uns, sie als eine besondere Form des Lichen ruber planus hier eingehender zu besprechen.

Bereits im September 1917 hat Prof. *Fabry* seine ersten Fälle in der rheinisch-westfälischen und südwestdeutschen dermatologischen Vereinigung zu Bonn demonstriert und schon damals darauf hingewiesen, daß durch Arsenbehandlung dieser Lichenfälle auch die Hyperpigmentation zurückgeht.

Im Vordergrund des *klinischen Bildes* steht die *netzförmige, braune Pigmentierung* der Haut, die regelmäßig und symmetrisch an gewissen Prädeliktionsstellen auftritt. Die Krankheit beginnt zuerst mit Jucken, das lange Zeit der Krankheit vorausgehen kann; allmählich entstehen dann *netzförmige Hautpigmentationen* als erstes klinisches und den ganzen übrigen Verlauf beherrschendes Symptom, mit dem die Kranken zum Arzte kommen. Bei seitlicher Betrachtung erkennt man alsdann den *lichenartigen Glanz*, und daß der Pigmentausschlag in seinen Primärefflorescenzen aus unzähligen *kleinsten, dunkelroten und braunen, das Hautniveau nicht oder nur kaum wahrnehmbar überragenden, nicht schuppenden, glänzenden Hautschildchen* besteht, die weitere Veränderungen nicht eingehen und durch Anlagerung diese lichenoiden, netzförmigen Pigmentationen zustande bringen mit Hautinseln von normaler Farbe



und Beschaffenheit. Die Knötchen treten gegen die Pigmentierung ganz zurück und sind so minimal entwickelt, daß sie leicht zu übersehen sind. Am Rumpf ist das Pigmentnetz an den Prädeliktionsstellen bei stärkeren Graden ziemlich eng, so daß stellenweise sogar vollkommene Konfluenz zustande kommen kann; an den übrigen Körperstellen und besonders an den Innenseiten der Oberschenkel erkennt man jedoch vielfach deutlich, daß die Pigmentierung tatsächlich *dem Verlaufe des oberflächlichen Hautvenennetzes folgt*, so daß wir das Bild einer *braunen Cutis marmorata* vor uns haben (vgl. besonders Fall 7, 14). In einem Falle (Nr. 14) ließ sich sogar noch der Pigmentlichen dem Verlaufe der etwas varikös erweiterten Vena saphena magna und deren Nebenästen am Unterschenkel entlang gut verfolgen. Die Pigmentierungen zeigen in Ausdehnung, Verlauf und Stärke stets symmetrische Anordnung.

Der Lichen pigmentosus hat dieselben *Prädeliktionsstellen*, die auch sonst dem Li. ru. pl. eigen sind: Stets und am stärksten befallen sind am *Rumpf* die Flanken bis zur Inguinalgegend, die Gürtel- und Kreuzbeingegend; Unterbauchgegend, Epigastrium, Nabel, Brust sind mitunter ganz frei; auf dem Rücken ist oft nur die Wirbelsäulengegend ergriffen. Stets heben sich aber die Prädeliktionsstellen (Flanken, Gürtel, Kreuzbein-, Inguinalgegend) durch dichtere und dunklere Pigmentierung prägnant von den übrigen Stellen ab. An den *Extremitäten* fällt besonders die Symmetrie auf; am häufigsten ergriffen sind die Schenkelbeugen und die obere Hälfte der Innenseiten der Oberschenkel, weniger die Außenseiten und Tibiaflächen; an den Armen besonders die Beugeflächen der Ober- und Unterarme, letztere stärker als erstere, bald mehr ulnar, bald mehr radial, aber dann stets beiderseits symmetrisch. Am *Kopf* ist vor allem die Stirn, dann aber oft auch das ganze Gesicht — mit Ausnahme der Augenhöhlenumgebung — befallen. Hier tritt die Affektion jedoch mehr akut auf: die Haut ist meist diffus braunrot, chloasmaartig, ohne lichenoiden Charakter und leicht entzündlich geschwollen. Erst nachdem sich die Arsenwirkung geltend gemacht hat, tritt die Netzzeichnung etwas hervor. Im allgemeinen sind die geschilderten lichenartigen Pigmentationen das einzige Symptom. *Typische, vollentwickelte Lichen planus-Efflorescenzen* sind nur selten beobachtet worden, nur bei 3 unserer Fälle (Nr. 1, 7, 14); auch *Lichen der Mundschleimhaut* wurde vereinzelt beobachtet.

Das *Blutbild* war entweder ein normales oder zeigte eine geringe neutrophile Leukocytose. Eosinophilie war nie festzustellen (Prof. *Schridde*).

Die *pathologisch-histologischen* Untersuchungen durch Prof. *Schridde* ergaben regelmäßig ein breites subepitheliales Infiltrat mit reichlich Pigmentzellen.

Der *Verlauf* ist wie der des Li. ru. pl. ein chronischer.



Beobachtet wurde das Leiden, wie schon eingangs erwähnt, erst seit 1916. Es betraf fast nur Männer, und zwar in allen Altersstufen und in verschiedenen Berufszweigen, doch meist Arbeiter. Bei Frauen haben wir die Krankheit nur ein einziges Mal gesehen (Nr. 6).

Auf die *Ätiologie* werde ich am Schlusse der Arbeit eingehender zu sprechen kommen. Die *Behandlung* besteht unter Vermeidung jeglicher äußerer Therapie lediglich in subcutanen As-Einspritzungen, worauf der Lichen prompt mit Nachlassen des Juckreizes und Rückbildung der Knötchen reagiert, und zwar beginnt nach 6—10 Solarsonspritzen der Erfolg sich einzustellen. Als weiteren therapeutischen Effekt bemerken wir eine deutliche Aufhellung der Pigmentationen, die allmählich und im Verlaufe von Wochen und Monaten erfolgt. Schon aus dieser Tatsache ist eine As-Melanose von vornherein ausgeschlossen. Ganz verschwindet die Hautpigmentation natürlich nicht. Vor Rückfällen sind wir, wie überhaupt beim Lichen, nicht sicher, besonders nicht, wenn eine bestimmte äußere Schädlichkeit, die als auslösendes Moment erkannt worden ist, nicht beseitigt wird (Berufswechsel; vgl. Fall 10).

Von den 33 Krankheitsfällen seien nur einige hier kurz wiedergegeben:

1. *Kö.*, Steiger, 33 jähr., brünett; Beginn vor $1^1/_2$ Jahren an linker Bauchseite. Befund: An Oberbauchgegend, Flanken, Schenkelbeugen, Kreuzbeingegend, Beugeseiten der Ober- und Unterarme netzförmige Pigmentierungen neben *typischen* kleinsten *Lichenknötchen.* An Stirn nur Pigmentierung ohne Knötchen, mäßiges Jucken. Auf 18 As-Spritzen Aufhellung der Pigmentierungen, auch an der Stirn; Knötchen verschwunden.

2. *Br.*, Bergmann, 33 jähr., hat nichts mit Öl zu tun. Beginn vor $1^1/_2$ Jahren allmählich mit Jucken. Befund: Netzförmige Pigmentierungen an Stirnhaargrenze, Rumpf besonders Flanken, an Innenseiten der Oberarme und oberem Teil der Innenseiten der Oberschenkel; lichenoid, keine Knötchenbildung. Auf As Aufhellung.

3. *Ku.*, Bauarbeiter, 32 jähr., brünett, Schnurrbart hellblond. Seit $^1/_4$ Jahr brauner Hautausschlag am Körper. Befund: Der ganze Rumpf, vorn und hinten, netzförmig braunviolett pigmentiert, am stärksten Gürtel-, Kreuzbeingegend. Flanken; Unterbauchgegend frei; ferner Innenseite der Oberschenkel und beide Ellenbeugen. Keine Knötchenbildung. Im Gesicht nur Jucken ohne Befund. Mund o. B. Nach 7 Solarsonspritzen Aufhellung, nach 20 nur noch hellbraune Pigmentreste.

4. *La.*, Hauer, 52 jähr., dunkelhaarig. 1918 juckenden Ausschlag gehabt, der auf Solarson wegging. Seit einigen Monaten (1921) Rückfall. Befund: Flanken, Gürtel-, Lendenwirbel- und Kreuzbeingegend stark netzig pigmentiert, zwischen Brustwarzen und Nabel feinmaschiges Pigmentnetz, Unterbauchgegend frei. An den Extremitäten sind die Innenseiten der Ober- und Unterarme, die Schenkelbeugen und Innenseiten der Oberschenkel besonders ergriffen. Nirgends Knötchenbildung. Stirn diffus gerötet. Genitalien, Mund o. B. Nach 8 Solarsonspritzen Nachlassen des Juckreizes und Aufhellung der Pigmentation. Weiterbehandlung.

5. *Si.*, Polizeibeamter, 33jähr., dunkelhaarig. Beginnend mit Jucken entstand allmählich ein brauner Hautausschlag. Befund: Vom Hals abwärts ist der ganze Rumpf netzförmig braun pigmentiert ohne Knötchenbildung; auch Arme und



Oberschenkel. Durch besonders starke dunkelbraune Pigmentation heben sich heraus die Flanken, Gürtel-, Kreuzbeingegend und die Streckseiten der Oberarme. Gesicht frei. Mund o. B. Auf As. Rückgang.

6. Frau *H.*, 48jähr., dunkelbraunes Haar, verrichtet nur Hausarbeit. Vor 6 Monaten angeblich violettblauer, „glänzender" Ausschlag symmetrisch an beiden Handgelenken aufgetreten, der sich allmählich den Armen entlang heraufzog; gleichzeitig verbreitete sich der Ausschlag von beiden Wangen aus übers Gesicht. Innerhalb dreier Monate wurde er — *ohne* Behandlung — ganz dunkelbraun und juckte. Befund: An beiden Armen, besonders ausgesprochen an den Beugeseiten, von der Mitte der Oberarme abwärts und symmetrisch ein brauner Ausschlag, der im unteren Drittel der Unterarme deutliche Netzzeichnung aufweist und aus kleinsten, glänzenden, kaum erhabenen Hautschildchen besteht. Ellenbeugen diffus braun verfärbt. An beiden Wangen diffuse, schokoladebraune Pigmentierung, das übrige Gesicht und Hals braun gesprenkelt. Mund o. B. Übriger Körper o. B. Nach 15 Solarsonspritzen Schwinden des Juckreizes und des lichenoiden Glanzes, Aufhellung der Pigmentierung in Hellbraun.

7. *Pu.*, Reparaturhauer, 42jähr., dunkelhaarig; hat nichts mit Öl u. dgl. zu tun. Seit einem Jahr juckender, brauner Ausschlag, beginnend in den Leisten. Befund: Am Rumpf, etwa von den Brustwarzen abwärts, dunkelbraune, retikuläre, lichenoide Pigmentation, besonders stark in beiden Flanken, Kreuzbein-, Lendenwirbelgegend. Unterbauchgegend und Umgebung des Nabels frei. Von den Flanken zieht sich der Ausschlag über die Hüften hinweg symmetrisch den Außenseiten der Oberschenkel entlang; hier deutliche *typische Lichen ruber-Knötchen.* Besonders stark ergriffen sind ferner die Leisten und Innenseiten der Oberschenkel bis zur Mitte, auch die Tibiaflächen sind pigmentiert. Die weitmaschige Anordnung der Pigmentation an den Oberschenkeln läßt deutlich den *Verlauf mit dem oberflächlichen Hautvenennetz* erkennen. An den oberen Extremitäten sind ergriffen symmetrisch die Außenseiten der Oberarme und die Beugeflächen der Unterarme. Am Kopf ist Vorderscheitel- und Stirnhöckergegend stark braun pigmentiert An Wangenschleimhaut kleine weiße Knötchen Genitalien o B. Nach 10 Solarsonspritzen Verschwinden des Juckreizes und Aufhellung der Braunfärbung. Weiterbehandlung.

8. *Ku.*, Schmied, 34jähr., dunkelhaarig, Schnurrbart blond. Ausschlag bei ihm angeblich 1916 als Frontsoldat mit Jucken an Beinen und After aufgetreten. Seit einigen Monaten (1921) Übergreifen auf den übrigen Körper. Befund: Von Brustwarzen abwärts bis Nabel, einschl. Epigastrium, besonders stark in den Flanken und Kreuzbeingegend, sowie in breitem Streifen entlang der Rückenwirbelsäule blaurötliche und hellbraune, netzförmige Pigmentierungen; ferner solche von violettbrauner Farbe an beiden Armen symmetrisch von der Außenseite der Oberarme über Epicondylus lat. der Radialseite der Unterarme entlang; Beugeseiten der Arme weniger stark ergriffen. Auf den schwach behaarten Scheitelbeinen ebenfalls netzförmige, violettbraune Pigmentation; Gesicht, Mund o. B. Pruritus ani. Nach 10 Solarsonspritzen Nachlassen des Juckreizes und deutlicher Rückgang des pigmentierten Ausschlages. Weiterbehandlung.

9. *Bo.*, Holzarbeiter in der Grube, 48jähr., dunkelhaarig. Hat nichts mit Öl zu tun. Beginn vor 3 Monaten. Von Brustwarzen abwärts bis Nabel, dann besonders stark in den Flanken, Kreuz, Innenseiten der Oberschenkel, Ulnarseite beider Ellenbogengegenden kleinere und größere, lichenoide, nicht erhabene, schokoladebraune Pigmentationen mit undeutlicher Netzzeichnung. Kein Jucken. Gesicht, Mund o. B. Nach 30 Solarsonspritzen deutliche Aufhellung und Rückgang.

10. *He.*, Schlosser, 28jähr., hellblond. Der Ausschlag trat 1916 auf, als der Patient als Schlosser in einer Eisenbahnwerkstätte arbeitete, wo er auch mit Schmier-

öl zu tun hatte. Beim Berufswechsel ging der Ausschlag von selbst zurück, so als Hufschmied, Fuhrmann, Soldat im Felde, um bei Wiederaufnahme der Werkstättenarbeit innerhalb 2 bis 3 Wochen wieder aufzutreten. Befund: Von Brustwarzen abwärts bis über den Nabel (einschl. Epigastrium), besonders stark in den Flanken, ferner in Kreuzbeingegend, an Vorderseiten der Oberschenkel, Schienbeinflächen und an Streckseiten der Unterarme mehr wie an Beugeseiten ein blauroter, netzförmiger Ausschlag, zum Teil mit hellbraunen Pigmentierungen. Keine Drüsenschwellungen. Gesicht — ausgenommen die Umgebung der Augen, des Mundes und die Ohren — und Hals

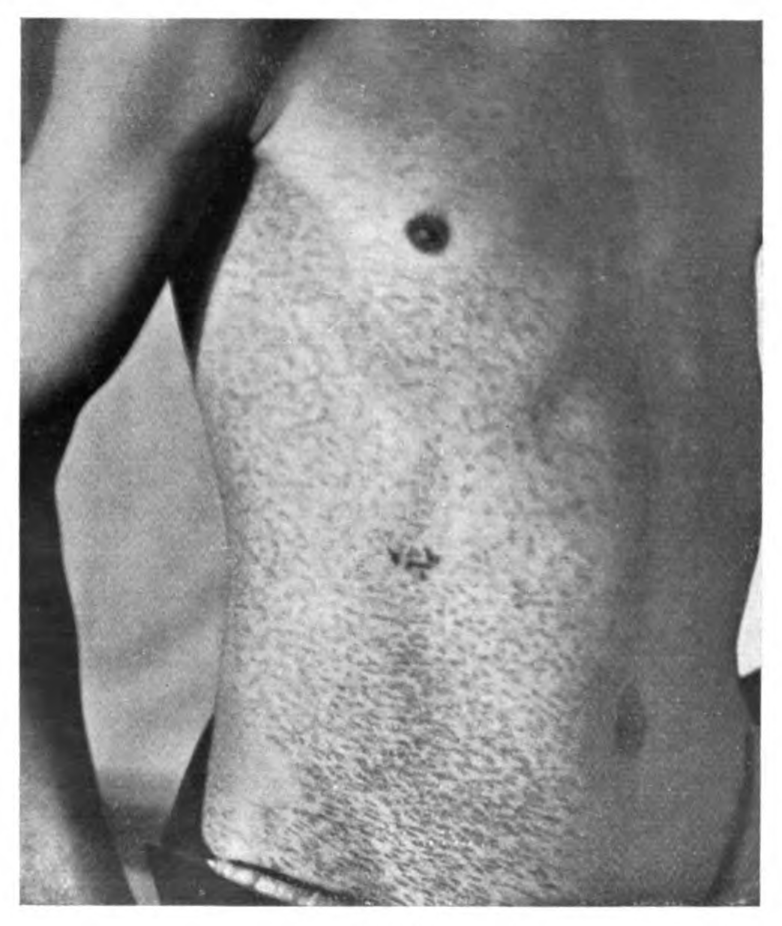


Abb. 1.

stark violettbraun verfärbt. Mund o. B. Jucken besteht hauptsächlich im Gesicht. Im Laufe einer ohne Berufswechsel, aber mit Schonung durchgeführten Solarsonkur hellte sich der Ausschlag auf, im Gesicht trat hierbei etwas Netzzeichnung hervor. Nach 30 Spritzen war die violettbraune Verfärbung des Gesichts einer gesunden braunen Hautfarbe gewichen, und das Jucken ließ erheblich nach, trat jedoch wieder auf, wenn H. wieder mehr mit Schmieröl oder im Öldunst der Werkstätte arbeitete. In diesem Falle wurde die Aufgabe der Eisenbahnwerkstättenarbeit anempfohlen.

11. *Ko.* (Abb. 1), Reparaturhauer, 41 jähr., hellblond; hat nichts mit Öl zu tun. Früher nie hautkrank gewesen. Seit 4 Wochen bräunlicher Ausschlag, in den Flanken beginnend. Befund: Von Brustwarzen abwärts in Ober- und



Unterbauchgegend und besonders stark in den Flanken und Schenkelbeugen, ferner längs der Rücken- und Lendenwirbelsäule braunrote, netzförmige Pigmentierung, die deutliche Felderung zeigt und durch Apposition kleinster, das Hautniveau nicht oder nur ganz wenig überragender, glänzender Knötchen entstanden ist. Oberhalb der Brustwarzen hellgelbe angedeutete Netzfiguration. Keine Drüsenvergrößerungen. Genitalien o. B. Kopf frei. Mund o. B. Nach 10 Solarsonspritzen wurde der Farbenton hellbrauner. Weiterbehandlung.

12. *Sm.* (Abb. 2), Heizer, 45jähr., dunkelbraunes Haar; hat angeblich mit Öl nichts zu tun und ist seit 12 Jahren im selben Beruf und Betrieb. Seit 4 Monaten bemerkt er Pigmentierungen im Gesicht, Jucken im Gesicht und am Körper. Befund: Das ganze Gesicht und der Hals sind netzförmig, tief schokoladebraun pigmentiert, am stärksten und dichtesten an Stirn- und Jochbeingegend. Man erkennt auch am ganzen Rumpf und den Beugeseiten der Arme leicht hellbraune, netzförmige Pigmentierungen, die man bei seitlicher Betrachtung als aus lichenoid glänzenden Schildchen bestehend erkennen kann. Mund o. B. Nirgends Follikulitiden. Nach 16 Solarsonspritzen Nachlassen des Juckens und Aufhellung im Gesicht. Weiterbehandlung.

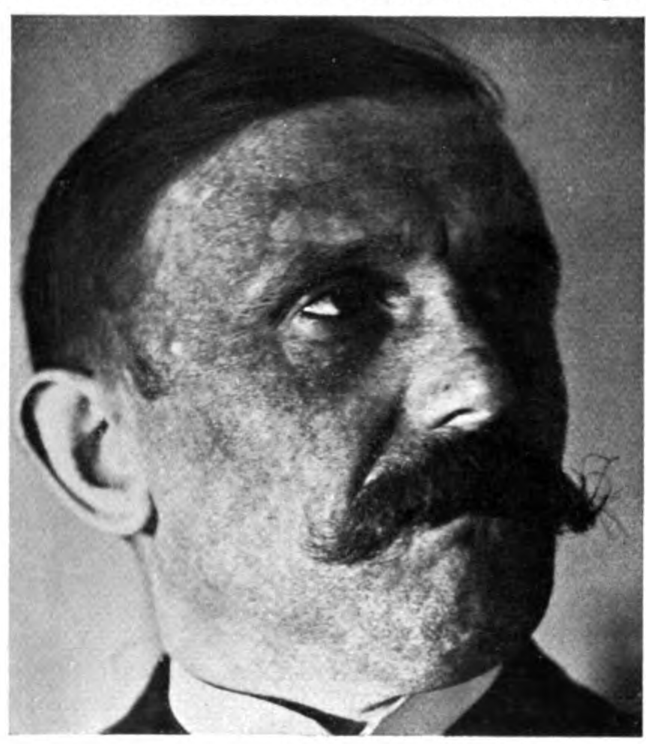


Abb. 2.

13. *La.*, Schmied, 43j., dunkelblond, Schnurrbart hellblond. Hat nichts mit Öl zu tun, nur mit glühendem Eisen. Vor $1^1/_2$ Jahren trat die Braunfärbung im Gesicht, dann an den entblößten Armen auf, um sodann auf den bedeckten Körper überzugehen. Befund · Stirn und Kinn diffus, Nase, Schläfen- und Jochbeingegend fleckig dunkelbraunrot. Auf Glasdruck verschwindet die Rötung, eine gelbbraune Pigmentation bleibt bestehen. Haut vollkommen glatt. In beiden Flanken und im Bereich der Lendenwirbel hellbraune, retikulär angeordnete, schwach lichenoid glänzende Pigmentation. An den Außenseiten der Oberschenkel ist dieselbe kaum sichtbar vorhanden und von hellgelber Farbe. An den Vorderseiten der Unterschenkel zahlreiche rotbraune flache Knötchen. An Beuge- und Streckseiten der Unterarme und Ulnarseite der Ellenbeuge symmetrisch ein blauroter Ausschlag, aus zahlreichen leicht erhabenen, lichenglänzenden Knötchen bestehend, retikulär angeordnet unter Aussparung normaler weißer Hautinseln. Deutliche Hautfelderzeichnung in den erkrankten Partien. Jucken an den Armen. Mund o. B. Nirgends follikuläre Hornkegelbildungen. Nach 12 Solarsonspritzen Gesichtshaut dunkelbraun (der rote Ton verschwunden); sonst noch unverändert. Weiterbehandlung.

14. *Schl.*, Salzsieder, 60jähr., dunkelhaarig; hat nichts mit Öl zu tun. Schon 1914 juckenden Ausschlag an Armen und Rumpf gehabt, der auf Solarson zurückging. 1916 Rückfall; wieder Solarsonbehandlung mit Erfolg. Januar 1921 erneuter Rückfall und Übergreifen aufs Gesicht. Befund: Befallen sind von dunkelbraunen, netzförmigen Pigmentationen von der Brust in geringem Grade nur die Brustbeingegend, sodann der ganze Bauch, einschl. Nabelgegend, weniger wieder die Unterbauchgegend, dagegen sehr stark die beiden Flanken, der Rücken von den Schulterblattmitten abwärts und besonders stark die Gürtel- und Kreuzbeingegend. An den Unterarmen sind die Beugeseiten, namentlich symmetrisch ulnarwärts stark befallen, weniger die Streckseiten. An den Streckseiten der Oberarme nur schwache Andeutung. Von den Hüften verläuft der Ausschlag symmetrisch an den Außenseiten der Oberschenkel entlang. In den Leisten und im oberen Drittel der Innenseiten der Oberschenkel ist die Netzzeichnung weitmaschig, mit *typischen Lichen ru. pl.-Knötchen*. Hier erkennt man, daß das Lichennetz genau dem durch die Haut schimmernden *oberflächlichen Venennetz* (Cutis marmorata) *entspricht*, und man kann den weiteren streifenförmigen Verlauf des Ausschlages der etwas varikös erweiterten Vena saph. magna und deren Nebenästen entlang zur Vorderfläche der Unterschenkel schön verfolgen. An der Grundphalange des rechten Kleinfingers eine Gruppe follikulärer Hornkegelchen. Gesicht diffus tief braunrot verfärbt mit Ausnahme der Umgebung der Augenhöhlen. An der rechten Wangenschleimhaut ein aus kleinsten weißen Knötchen bestehender Plaque. Keine Drüsenschwellungen. Nach 10 Solarsonspritzen Rückgang, nach 30 sehr deutliche Aufhellung in Hellbraunrot, Verkleinerung der Efflorescenzen, Verschwinden des Lichenglanzes und Juckreizes, statt der Netzzeichnung nur mehr ephelidenartige Fleckchen; gesunde, unauffällige, hellbraune Gesichtsfarbe. Nach 6 Wochen Wiederauftreten vereinzelter Juckstellen.

15. *Vö.*, 60jähr., dunkelhaarig. 1920 Kohlenablader, seit Januar 1921 Schmierer am Förderwagen. Schon im Herbst 1920 horniger Ausschlag an Fingern, dann blaurötlicher Ausschlag am Körper aufgetreten, der sich bald braun verfärbte. Befund: Netzförmige, lichenoide, dunkelbraune Pigmentationen von Brustwarzen abwärts bis Nabel, einschl. Epigastrium, besonders stark in beiden Flanken, Unterbauchgegend frei; ferner im Bereich der Lendenwirbelsäule (Kreuzbein frei), an Innenseiten der Ober- und Unterschenkel, Streckseiten der Ober- und Unterarme; an den Beugeseiten nur über dem Handgelenk symmetrisch eine diffuse, braunblaue Pigmentation (Ellenbeugen frei). Gesicht im ganzen diffus braunblaurot; Augenhöhlenumgebung frei. Hals bis Kehlkopf netzig pigmentiert. Mund o. B. Genitalien o. B. Keine Drüsenvergrößerungen. — Auf den Streckseiten der Hände stecknadelkopfgroße, rauhe, follikuläre Hornkegel mit zentraler, grübchenförmiger Einsenkung, aus der das Haar heraustritt; eine ebensolche Gruppe je in der Mitte der Grundphalange des 3., 4. und 5. Fingers beiderseits; an Daumen und Zeigefingern nur andeutungsweise. Nach 10 Solarsonspritzen Nachlassen des Juckreizes und Rückgang der blauroten Verfärbung. An den diffus ergriffenen Stellen tritt die braune Netzform mehr hervor. Die braunblaurote Verfärbung des Gesichts ist einer gesund aussehenden, braunen Wetterfarbe gewichen. Weiterbehandlung.

Überblicken wir die Literatur, so finden wir außer von *Pirilä*, *Ledermann* und *Edel* zunächst keine derartigen Fälle von Lichen mit frühzeitiger Pigmentation publiziert. Wohl wird allgemein über eine außerordentliche Zunahme von eigenartigen Hautpigmentierungen während des Krieges berichtet, die so auffällig war, daß die Frage der Melanodermien zu eingehenden Erörterungen in der Literatur und auf Kon-



gressen — insbesondere auf der außerordentlichen Kriegstagung der Deutschen dermatologischen Gesellschaft im März 1918 — geführt hat, mit dem Ergebnis, daß zwei klinisch differierende Krankheitsgruppen unterschieden wurden: die *Riehl*sche Melanose und die *Hoffmann*sche Melanodermatitis toxica. Diese Kriegsmelanosen sind nach *Habermann* übermäßige braune Pigmentierungen der Haut, die ein neuartiges Krankheitsbild darstellen und verschiedenen in den Kriegsverhältnissen liegenden Ursachen ihre Entstehung verdanken.

Die zuerst von Riehl beschriebene und auch von anderen wiederholt beobachtete *Melanose* entsteht allmählich, ohne vorausgehende Entzündungserscheinungen und ohne Irritation durch Fett- oder Ölersatz und bei den verschiedensten Berufsarten jeden Alters und Geschlechts. Sie ist gekennzeichnet durch diffuse dunkelbraune Verfärbung der ganzen Gesichtshaut (am stärksten an Stirn-, Jochbein- und Schläfengegend), des Capillitiums und Halses mit allmählichem Übergang in normale Haut gegen den Thorax zu unter Auflösung in einzelne Pigmentfleckchen. Die erkrankte Haut ist leicht verdickt, etwas schuppend, „wie mehlig bestaubt", und zeigt erweiterte Follikelmündungen. Nirgends Atrophie. Kein Jucken. In geringem Grade sind mitunter auch Achselfalten, Streckseiten der Vorderarme, Hände, Mamma-, Nabel- und Leistengegend befallen.

Pathologisch-histologisch besteht leichte Hyperkeratose, im Rete und Papillarschicht geringes Ödem, im oberen Corium und Papillarschicht scharf abgegrenzte Rundzelleninfiltration mit Chromatophoren.

Da am intensivsten die dem Licht ausgesetzten Stellen befallen sind, so wird dem Licht eine gewisse *ätiologische* Rolle zugeschrieben. Die eigentliche Ursache wird jedoch in endogenen Einflüssen gesucht, sei es, daß gewisse toxische Körper die Haut gegen Licht sensibilisieren oder mit der Nahrung aufgenommene toxische Produkte (Kriegsbrot?) — also eine alimentäre Intoxikation — oder Stoffwechselstörungen bei dazu disponierten Menschen die Pigmentbildung anregen. *Riehl* betont ausdrücklich, daß seine Melanose eine Krankheit sui generis sei, bei der das Primäre und Hauptsymptom die Pigmentation sei, und will sie von der *Hoffmann*schen Melanodermatitis toxica, die eine gewerbliche Dermatose ist, streng geschieden wissen.

Eine Gruppe ähnlicher Melanosen wurde alsdann während des Krieges namentlich im rheinisch-westfälischen Industriegebiet von *Fabry*, *Hoffmann*, *Leven*, *Meirowsky* wiederholt bei Arbeitern beobachtet und von *Fabry* und *Hoffmann* auf der Dermatologen-Versammlung im September 1917 in Bonn vorgestellt. Während nun aber *Fabry* diese Fälle stets für eine Lichenart hielt, glaubte *Hoffmann* sie zu den Teer- und Schmieröldermatitiden rechnen zu müssen, die zwar vordem schon bekannt waren, während des Krieges aber infolge Reizung der Haut durch schlechte Teer- und Schmierölersatzprodukte bei Industriearbeitern gehäufter auftraten. Es liegen von *Hoffmann* und *Habermann* sehr eingehende Studien über diese gewerbliche Dermatose vor, die durch Follikulitiden (Teeracne), Hyperkeratose und Hyperpigmentationen, besonders des Gesichts, charakterisiert ist. *Hoffmann* stellte zwei Typen der durch Kriegsersatzmittel hervorgerufenen Dermatosen auf:

1. Die *Vaselindermatitis* infolge Reizung durch unreine Vaseline: mattgraue, feinkörnig-warzige, mehr oder weniger erhabene, ziemlich scharf begrenzte Verdickungen der Haut, besonders des Gesichts und der Genitalien. Sie tritt auch als follikuläre Vaselindermatitis auf, besonders an Innen- und Vorderseiten der unteren Extremitäten, aber auch an oberen Extremitäten und Rumpf finden sich zerstreute, derbe Follikulitiden.



2. Die *Schmierölhaut oder Pechhaut* (Acne cornea) infolge Reizung durch Schmierölersatz. Sie täuscht das Bild einer universellen Pityriasis rubra pilaris oder Keratosis pilaris vor: An Finger- und Handrücken, Streckseiten der Arme und Beine, Gesicht und Rumpf schwärzliche, comedonenartige, stachelige, follikuläre Hornknötchen, die der Haut eine reibeisenartige Oberfläche verleihen (Hyperkeratose). Dazu treten pustulöse Teeracneknötchen und eine *dunkle Pigmentierung der Haut des Gesichts und Körpers.*

Neben diesem zweiten Typus tritt nun nach *Hoffmann* die Schmieröldermatitis noch in einer ganz eigenartigen, mehr an die *Riehl*sche Melanose erinnernden Form auf, von der er und *Habermann* mehrere Fälle aus der Bonner Klinik beschrieben haben unter der Bezeichnung *Melanodermitis toxica lichenoides.* Diese kennzeichnet sich durch eine *netzförmig angeordnete, braune, lichenoide Pigmentierung* der Haut neben follikulärer Hornpfropfbildung. Die Teerfolliculitis fehlt bei dieser Form. Diese Krankheit beginnt mit Jucken und Brennen. Das Gesicht ist von der Pigmentierung am stärksten befallen, und zwar besonders Wangen und Schläfen, in auffallendem Gegensatz zu Augenlidern, Nase, Mund; die Kopfhaut nur, wenn sie unbehaart ist, und zwar in Form fleckiger oder feinnetziger, marmorierter, brauner Verfärbung. Im akut entzündlichen Stadium ist die Haut sogar leicht geschwollen. Die Prädeliktionsstellen am übrigen Körper sind Bauch und Leisten, Vorderarme, Handrücken, Vorderseiten der Beine. Hier herrscht die großmaschige, lichenoide, *cutis-marmorata-ähnliche* Pigmentation vor. bestehend aus kleinsten, dichten, follikulären, glänzenden, oft *stark an Lichen ru. pl. erinnernden Knötchen,* netzförmig angeordnet *entsprechend dem Verlauf des subcutanen Venennetzes.* Hand- und Fußflächen bleiben frei. Die Pigmentierung selbst weist verschiedene Nuancen auf: schmutzig-graubraun — rotbraun — schokoladebraun — violettbraun. Verschiedentlich wurden indolente Drüsenschwellungen beobachtet und in der Mundschleimhaut Leukoplakien, die mitunter dem Schleimhautlichen sehr ähneln. Die *inneren Organe* wiesen normalen Befund auf, ebenso das *Blutbild,* abgesehen von vereinzelten Fällen mit Lymphocytose. Die *pathologisch-histologischen* Veränderungen bestehen in Verdickung der Hornschicht, Vakuolenbildung im verschmälerten Rete, herdförmigen, oberflächlichen, perivasculären Rundzelleninfiltraten in der papillären und subpapillären Cutisschicht und starken Anhäufung von Chromatophoren in der oberen Cutisschicht, Verminderung und Degeneration der elastischen Fasern. Ferner perifollikuläre Infiltrate Erweiterung der Follikelmündungen und Hornmassenbildungen in derselben.

Der *Verlauf* ist chronisch, über Monate und Jahre sich erstreckend. Es besteht Neigung zu erythematösem Aufflammen auf äußere Schädigungen (Licht, Druck, Salben usw.).

Die *Prognose* ist quoad sanationem zweifelhaft. *Therapeutisch* sollen „diese langwierigen Dermatosen schwer zu beeinflussen sein". Neben Beseitigung der toxischen Stoffe und Vermeidung aller reizenden Medikamente (gegen Fettsalben bestehe besondere Empfindlichkeit) und aktinischer Reize empfiehlt *Habermann* spirituöse Lösungen, Puder, Schüttelmixturen. *Er warnt vor Arsen und der Fehldiagnose Lichen ruber* (!). Für die *Entstehung* der Melanodermitis toxica kommen in erster Linie *exogene* Schädigungen in Betracht: Schmieröl, Teer, Pech, ungereinigtes Paraffin, Teerdämpfe *(Meirowsky)*, schlechte Kriegsvaseline, -seifen (*Pulvermacher*), Salben und kosmetische Mittel *(Galewski)*. Nach *Habermann* sind es die in den Teerschmierölen enthaltenen photodynamisch wirkenden Stoffe (fluorescierendes Acridin), die eine gesteigerte Lichtsensibilisation der Haut verursachen.

Aber auch *endogene* Momente spielen ätiologisch eine Rolle: so vielleicht alimentäre Schädigungen im Sinne *Riehls* (*Blaschko, Hoffmann, Kerl, Kren*), Giftstoffe



pflanzlichen Ursprungs, wie sie im Buchweizen und Mais enthalten sind (alimentäre pellagroide Dermatosen, die jegliche äußere Schädigung vermissen lassen). *Hoffmann* ist allerdings der Ansicht, daß die erwähnten toxischen, lichtsensibilisierenden Stoffe im Teer nicht allein bei direkter äußerer Einwirkung, sondern auch bei interner Aufnahme in den Körper durch Verschlucken oder Einatmung derselben als teer- oder pechhaltige Dünste die Haut gleichfalls gegen Licht sensibilisieren und Pigmentationen hervorrufen können, so daß also auf hämatogenem Wege (als eine Toxidermie) dasselbe Krankheitsbild der Schmierölhaut zustande kommt wie durch äußere Einwirkung dieser Stoffe. Das Fehlen der Teerfollikulitiden gerade bei der endogenen Melanodermitis tox. zieht *Hoffmann* dann als Beleg für seine Auffassung an und erblickt darin ein differentialdiagnostisches Kriterium zwischen exogener und endogener Teerdermatitis. Die netzförmige Melanodermitis toxica lichenoides ist somit nach *Hoffmann* lediglich ein besonderes Krankheitsbild dieser Teer-Toxidermien.

Wenden wir uns nun den als „Lichen" beschriebenen Melanodermien von *Pirilä*, *Ledermann* und *Edel* zu!

Der von *Paavo Pirilä* publizierte *„Fall von Lichen ruber mit frühzeitig auftretender, intensiver und diffus ausgebreiteter Pigmentation"* betraf einen 45jährigen, dunkelhaarigen Schuhmacher, bei dem ohne vorausgehende As-Medikation und beginnend mit Jucken an Wangen, Nasen-, Ohrgegend und an der Stirn dem Hutrand entsprechend streifenförmig, ferner auf der schwach behaarten Scheitelgegend, am Hals und Nacken, an den Beugeflächen beider Unterarme — besonders Cubital- und Handgelenksgegend — und auf dem Handrücken Pigmentierungen auftraten, die teils diffus dunkelviolettbraun waren, teils aus kaum über das Hautniveau erhabenen, braunen Einzelefflorescenzen bestanden. An den Unterarmen waren zwischen den Pigmentflecken normale Hautinseln, während an den befallenen Stellen die Hautfurchen deutlich hervortraten. Im weiteren Verlauf wurden auch die Vorderseiten beider Oberschenkel und die Fußrücken noch ergriffen, und fast das ganze Gesicht und der Hals wurden diffus dunkelbraun. Daneben wurden auch *typische Lichen ruber-Efflorescenzen* erkannt und isolierte und gruppierte *Lichenknötchen der Wangenschleimhaut* festgestellt. Nirgends Schuppenbildung. Innere Organe o. B. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die Diagnose Lichen ruber (Verdickung der Hornschicht, geringes Ödem im Strat. Malpighii, scharf abgegrenztes, oberflächliches, cutanes Zellinfiltrat mit reichlich Pigmentzellen). Auf As reagierte das Leiden gut: auch die intensive dunkle Verfärbung hellte sich auf. *Pirilä* weist besonders noch darauf hin, daß die Knötchenefflorescenzen „ganz geringfügig und atypisch" waren und die Pigmentation schon im Anfangsstadium und in großer Ausdehnung und Intensität aufgetreten ist, und hält daher diesen seltenen Fall für einen „atypisch verlaufenden Lichen ru. pl."

Ledermann stellte in der Berl. dermatol. Ges. im Januar 1918 einen *„Fall von exzessiver Melanose bei Lichen ruber"* vor, eine 47jährige Postbeamtin, die 10 Jahre zuvor an einem Lichen ruber gelitten hatte, der ohne Arsenbehandlung langsam, spontan, unter Hinterlassung von Pigmentationen wieder zurückging. Der jetzige Rückfall setzte plötzlich mit einer diffusen dunkelblauroten Melanose des Gesichts, besonders Stirn und Seitenteile, ein; im übrigen Gesicht und am Hals traten größere und kleinere hellbraune Pigmentflecken auf. Auch die Nabelgegend war pigmentiert. Während der folgenden Monate entwickelte sich am Rumpf und Vorderarmen ein juckendes bläulich-livides Lichen ruber planus-Exanthem. Auf As Rückgang des Lichen am Rumpf und Armen unter Hinterlassung brauner Pigmentflecken, die Gesichtsmelanose veränderte sich nicht. — Die Melanose des Gesichts ging also in diesem Falle der Entwicklung des Lichen voraus und war nicht



an präexistente Lichenknötchen gebunden. Teerdermatitis und As-Melanose waren ausgeschlossen. *Ledermann* glaubt an irgendeinen Zusammenhang dieser beiden nebeneinander bestehenden Krankheitsbilder, der Melanose des Gesichts vom Typus der *Riehl*schen Melanose und des Lichen ruber planus, „sei es, daß die uns unbekannte Ursache des Lichen ruber bei einem zu Pigmentvermehrung disponierten Individuum gleichzeitig eine solche Melanose und die Entwicklung des Lichenexanthems hervorrufen kann, oder daß schwere Ernährungs- oder Stoffwechselstörungen im Organismus die Entstehung beider Krankheitsbilder anregen und begünstigen können".

Schließlich stellte *Edel* noch in der Niederländ. dermatol. Ver. zu Amsterdam 1920 3 Fälle von „Melanodermie als Begleiterscheinung bei Lichen ruber" vor, ebenfalls im Eruptionsstadium auftretend, ohne präexistente Lichenknötchen und ohne vorherige As-Medikation:

1. Ein Patient in mittleren Jahren bekam mattglänzende, juckende und brennende, dunkle Flecken im Gesicht und an den Armen, primär entstehend und symmetrisch angeordnet; daneben vereinzelte flache Kegelchen auf einem Handrücken.

2. Eine 70 jährige Frau hatte ähnliche, kleinere Flecken auf Handrücken, Hals und im Gesicht neben sicheren Lichen ruber-Knötchen an den Handgelenken.

3. Bei einem 40 jährigen Seemann endlich trat eine Schwarzfärbung des Gesichts auf, die sich am Halse in Reihen von Lichen ruber-Papeln auflöste; ferner bestanden zahlreiche Knötchen an Unterarmen, Bauch, Penis, Ober- und Unterschenkeln und weiße Flecken auf der Wangenschleimhaut. Auffallend war, daß überall da, wo Knötchen waren, keine Pigmentation war, diese vielmehr nur im Gesicht auftrat, wo nie Knötchen gewesen waren.

Ich bin auf die Literatur deshalb näher eingegangen, weil wir die Überzeugung gewonnen haben, daß die Melanodermitis toxica lichenoides von *Hoffmann*, der Lichen ruber mit Pigmentation (oder Melanose) von *Pirilä*, *Ledermann*, *Edel* und *unsere Fälle ein und dasselbe Hautleiden sind.* Bestärkt werden wir in dieser Auffassung noch dadurch, daß Prof. *Fabry* auf der Dermatologen-Versammlung in Bonn persönlich die Übereinstimmung der Bonner Fälle mit den seinigen konstatieren konnte. *Hoffmann* gibt selbst zu, daß die braune Hyperpigmentation so vorherrschend sei, daß die follikuläre Keratose der Teerdermatis ganz in den Hintergrund trete, und betont, daß diese Melanodermitis tox. lichenoides differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereite gegenüber dem Lichen ru. pl. c. Melanodermia Pirilä, zumal auch Jucken und Schleimhautveränderungen wie beim echten Lichen dabei vorkommen. Trotzdem kann sich *Hoffmann* zur Diagnose Li. ru. pl. c. Melanodermia nicht entschließen, sondern hält seine Fälle für lichenoide, toxische Melanodermitiden, eine besondere Form der Öldermatitis, die endogen entsteht und den echten Li. ru. pl. c. Melanodermia vortäuschen könne. Wir können uns dieser Auffassung *Hoffmanns* nicht anschließen; erscheint es doch nicht recht einleuchtend, daß die Schmierölhaut unter zwei verschiedenen Krankheitsbildern auftreten soll, bald mit, bald ohne netzförmigen, lichenoiden Charakter. Bestimmend für unsere Diagnose ist der *makro- und mikroskopische Lichencharakter* der Der-



matose, das gelegentliche Vorhandensein ausgebildeter *typischer Licheneffloreszenzen*, auch an der Mundschleimhaut, und vor allem die *prompte Reaktion auf die lichenspezifische As-Therapie*; denn ein „Lichen", der auf As nicht reagiert, ist eben kein echter Lichen! Wenn *Habermann* sagt: „Die Anwendung des Arsens erscheint durchaus unzweckmäßig und die Vermeidung der Fehldiagnose Li. ru. in dieser Hinsicht besonders wichtig," so wäre unseres Erachtens der Versuch, durch die Therapie die Diagnose zu bestätigen, wohl der Mühe wert gewesen.

Die *Ätiologie* dieser merkwürdigen Lichenart ist wie die des echten Li. ru. pl. überhaupt noch dunkel. Ihre so stark vom eigentlichen Lichentyp differierende Form veranlaßte auch uns, unsere besonderen Betrachtungen nach dieser Richtung hin anzustellen: Wir gehen davon aus und rechnen zunächst mit dem Begriff der *Disposition* als Vorbedingung für die Entstehung des Lichen überhaupt, wozu alsdann als auslösende Momente wohl in erster Linie die verschiedensten *exogenen* Reize hinzutreten. Unter diesen kommt auch all den oben erwähnten schädlichen Ersatzschmierölprodukten usw. eine Rolle zu; denn so ist es auch zu erklären, daß der Lichen pigmentosus mit Teerfolliculitis kompliziert vorkommen *kann*. In vielen Fällen — auch bei *Hoffmann* — fehlt jedoch diese Komplikation gänzlich, und es war keine äußere derartige Ursache zu ergründen. Von unseren 24 Bergleuten hatten einige wohl mit Schmieröl zu tun, die übrigen stellten dies jedoch bestimmt in Abrede, so daß wir keinerlei Ursache für die Entstehung des Leidens ausfindig machen konnten; ebenso nicht bei einem Holzarbeiter, einem Polizisten, einem Bauarbeiter, einem Salzsieder, einem Heizer und vor allem nicht bei einer Hausfrau (Fall 6). Bei einem Schlosser dagegen ließ sich einwandfrei Schmieröl bzw. der Öldunst der Werkstätte als auslösende Ursache feststellen (Fall 10) und bei einem von den zwei Schmieden spielte wahrscheinlich die Hitze des glühenden Eisens eine ätiologische Rolle (Fall 13). Auffallend ist immerhin, daß Körperstellen, die durch Reibung der Kleidung oder durch Schweiß, Hitze irritiert werden, besonders befallen waren. Ob nun vielleicht auch noch *innere* Noxen, autotoxische Stoffe ursächlich mit in Frage kommen, mag dahingestellt sein. Wir glauben zwar nicht, Ernährungsstörungen als Folge des Krieges damit in Zusammenhang bringen zu dürfen, denn wir sahen die Krankheit z. B. im Jahre 1921, wo sich doch die Ernährungsverhältnisse gegen die Kriegsjahre bedeutend gebessert hatten, noch ebenso häufig wie während des Krieges.

Kommen wir auch so über die allgemein für den Li. ru. geltenden Hypothesen nicht hinaus, so glauben wir doch, über die Entstehung des hervorstechendsten Symptoms, der *netzförmigen Pigmentation*, einige wertvolle Beiträge liefern zu können: Was die *netzförmige Anordnung* der Efflorescenzen anbetrifft, so ist diese beim Li. ru. pl. seit den beiden



*Kaposi*schen Fällen von Li. ru. pl. moniliformis und Li. ru. acuminatus verrucosus et reticularis im *Kaposi*schen Handatlas keine unbekannte Erscheinung und wurde auch seither gerade beim monileformen Lichen wiederholt beobachtet (vgl. *Kaposi*, Handbuch Bd. 2); auch im *Wolff-Mulzer*schen Lehrbuch befindet sich eine Abbildung von netzförmigem Li. moniliformis. Ferner beschrieb *Gunsett* 1902 „einen Fall von Li. ru. moniliformis, den subcutanen Venen folgend" aus der *Wolff*schen Klinik, der ebenfalls netzförmige Anordnung zeigte, vor allem uns aber deshalb besonders interessiert, weil — wie bei zweien unserer Fälle (Nr. 7 und 14) — auch hier eine genaue Übereinstimmung der netzförmigen Anordnung mit dem subcutanen Venennetz festgestellt worden ist. Diesen Verlauf konstatierte *Gunsett* in seinem Fall am Oberschenkel, Wade, Bauch, Arm, woraus der Schluß wohl berechtigt erscheint, daß ein ätiologischer Zusammenhang zwischen dem subcutanen Venennetz und der Lichenanordnung besteht. Ein Zusammenhang des Li. ru. mit Varicen wurde übrigens auch noch von anderen Autoren festgestellt. Allerdings folgt nach *Schütz* der Lichen nicht gesetzmäßig einem bestimmten Verbreitungsmodus (Nervenverlauf, *Voigt*sche Grenzlinien, oberflächliches Venennetz, Lymphgefäße, Spaltungslinien), es kommt vielmehr bald dieser, bald jener Verlauf vor, aber der Lichen pigmentosus mit seiner stets netzförmigen Anordnung vom Bilde der Cutis marmorata *folgt jedenfalls immer dem Verlauf des subcutanen Venennetzes*, welches demnach als wichtigster ätiologischer Faktor dabei gelten muß.

Es drängt sich uns nun zum Schlusse noch die Frage auf: *Wie kommt es bei dieser Lichenart zu einer so starken, frühzeitigen und das ganze Krankheitsbild beherrschenden Pigmentation?* *Habermann* nimmt an, „daß die durch sensibilisierende Stoffe (der Teerschmieröle) pathologisch gesteigerten Einflüsse des Lichtes eine vermehrte Neubildung und stärkere Aktivierung der vorhandenen pigmentbildenden Fermente zur Folge haben". Diese Hypothese würde wohl die Melanodermien an unbedeckten Körperstellen (Gesicht, Unterarmen, Händen) erklären, sie trifft jedoch nicht auf die doch recht starken Pigmentationen an den bedeckten Körperpartien (vor allem Abdomen, Kreuz, Oberschenkeln) zu, insbesondere nicht bei Bergleuten, die ihre ganze Tagesarbeit „unter Tag" verrichten. Rufen wir uns doch die physiologischen Vorgänge bei der Hyperpigmentierung der Haut einmal ins Gedächtnis zurück! Sie beruht bekanntlich nach *Ehrmann* auf einer Funktionssteigerung und Vermehrung der in der Epidermis und im Papillarkörper der Cutis normalerweise vorhandenen pigment(melanin)bildenden Zellen, der Melanoblasten oder Chromatophoren, ausgelöst durch äußere Reize (Licht, Wärme, Röntgen, mechanische Irritationen an Reibungsstellen der Kleider oder zweier Körperflächen und chemische Reize), ferner durch toxische Einflüsse (so bei As melanose, Addison, Chloasma uterinum, gravidarum, cachek-



ticorum (Tbc., Ca.) und durch entzündliche Prozesse in der Haut selbst (Pyodermien, Lichen, Psoriasis, Ekzem, Syphilis). Hierbei ist die Pigmentierung stets um so stärker, je stärker das Individuum von Haus aus pigmentiert ist, je mehr also dessen Haut Melanoblasten normalerweise schon enthält (dunkle Haut, schwarzes und braunes Haar) im Gegensatz zu den Menschen mit zartem, hellem Teint und hellblondem Haar. (Die Rothaarigen stehen den Brünetten gleich.) So ist es denn ja doch gerade beim Li. ru. pl. durchaus nichts Ungewöhnliches, daß bei pigmentreichen Menschen die langsam erfolgende Rückbildungsperiode mit einer mitunter sogar diffusen, universellen Hyperpigmentation der Haut einhergeht, die monate- und jahrelang anhält. Sie gehört zur Involution der Lichenknötchen und tritt auch ohne As-Medikation auf. Bei kurz dauernden Krankheitszuständen kann hingegen eine völlige Restitutio ad integrum ohne Pigmentation vorkommen. Die Hyperpigmentierung bleibt stets aus beim Fehlen von Melanoblasten wie bei Vitiligo und albinotischer Haut. Während nun nach *Ehrmann* die floride Lichenpapel sich nie bräunlich verfärbt und erst bei älter werdenden Knötchen im Papillarkörper unmittelbar unter der Epidermis eine Vermehrung des Pigments eintritt, das angestaut im Papillarkörper erst mit der Abflachung der Papel in die Epidermis eindringt und so das ganze regressive Stadium beherrscht, ist in unseren Fällen dagegen die Pigmentierung das hervorstechendste Frühsymptom — also *im progressiven Stadium* der Erkrankung — und von solcher Ausdehnung und Intensität, dem gegenüber die Lichenknötchenbildung ganz in den Hintergrund tritt und nur eine mangelhafte Entwicklungsstufe erreicht. Schon aus diesem Grunde ist As-Melanose ausgeschlossen, abgesehen davon, daß die Fälle ja noch sämtlich unbehandelt waren. As-Behandlung — also die spezifische Lichenbehandlung — führte dagegen stets zur Heilung und zum Rückgang der Pigmentation. Sehr deutlich ließ sich auch bei den hier beobachteten Fällen die Übereinstimmung der verschiedenen Nuancen der Pigmentierung mit dem Hautkolorit der einzelnen Patienten konstatieren: tief schokoladebraune Pigmentation bei schwarz- und dunkelbraunhaarigen Patienten, bläulichbraun bis hellbraun bei Brünetten; dagegen fehlte die Pigmentierung vollständig bei einem hellblonden Lichenpatienten, bei dem dieselben Prädeliktionsstellen wie beim Lich. pigmentosus, und zwar in derselben Ausdehnung und Stärke und in retikulärer Anordnung befallen waren. Das Gesicht war frei. Die flachsroten Efflorescenzen hellten sich auf As in Blaßrosa auf.

Für das paradox erscheinende *frühzeitige Auftreten der starken Hyperpigmentation bei kaum entwickelten Lichenknötchen* gibt uns nun Prof. *Fabry* eine sehr plausible Erklärung: Der Lichen pigmentosus ist nach ihm eine *abortive Form des Lich. rub. plan.*, bei welchem die Knötchenbildung hinter der Pigmentbildung so stark zurücktritt, daß der



Lichencharakter der Krankheit verwischt wird. *Fabry* verweist hierbei auf die ganz analogen Verhältnisse bei der Syphilis: Auch hier Pigmentationen meistenteils als Residuen rückgebildeter Sekundärefflorescenzen, dann aber auch als seltenere Form einer frühzeitig und direkt sich einstellenden echten Pigmentsyphilis. Pathologisch-anatomisch deutet Prof. *Fabry* diese Vorgänge in der Weise, daß in der Cutis sich abspielende entzündliche syphilitische Prozesse nicht so stark entwickelt sind, daß sie makroskopisch sichtbare Erscheinungen verursachen; dennoch führt auch ihre Resorption zu starker Pigmentbildung, und diese allein tritt äußerlich in die Erscheinung. Sie wird natürlich nur bei solchen Individuen zustande kommen können, die nach ihrer physiologischen Anlage überhaupt stark zu Pigmentbildung hinneigen (Schwarze und Brünette), während bei pigmentarmen Individuen Pigmentlues doch nie beobachtet wird. Beim Lichen ruber mit seinem charakteristischen subepithelialen Infiltrat handelt es sich ja aber doch um ganz analoge Verhältnisse wie bei der Lues. Pathologisch-anatomisch wäre es daher wohl zu verstehen, daß auch beim Lichen in Ausnahmefällen die Lichenefflorescenzen infolge mangelhafter Entwicklung nur sehr wenig bemerkbar werden und die Pigmentbildung so stark in den Vordergrund treten kann, daß sie das ganze Krankheitsbild scheinbar auch schon im Eruptionsstadium beherrscht.

Wir fassen unsere Ansicht dahin zusammen, daß es sich bei diesem neuartigen Krankheitsbild um eine abortive Form des Lich. rub. plan. handelt, ausgelöst durch irgendwelche äußere Schädlichkeiten bei pigmentreichen und zu Lichen disponierten Individuen und charakterisiert durch eine netzförmige lichenoide Pigmentierung der Haut bei geringer Entwicklung der Knötchenefflorescenzen — analog der Lues pigmentosa. Das Leiden ist heilbar durch Arsen.

Literatur.

Edel, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, H. 4, S. 226. — *Ehrmann,* Monatsh. f. prakt. Dermatol. **48**. 1909. — *Gunsett,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **60**. 1902. — *Habermann,* Dermatol. Zeitschr. **30**. 1920. — *Hoffmann,* Dermatol. Zeitschr. **24**. 1917. (Ref.) — *Hoffmann,* Dermatol. Zeitschr. **27**. 1919. — *Hoffmann* und *Habermann,* Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 10. — *Ledermann,* Dermatol. Wochenschr. **25**,335. 1918. — *Pirilä,* Dermatol. Wochenschr. **25**, 1918. — *Riehl,* Wien. klin. Wochenschr. 1917, 25. — *Schütz,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **41**.



Ikterus während und nach der Salvarsanbehandlung.

Von
Wilh. Holland (Kristiania).

(*Eingegangen am 5. September 1922.*)

Infolge der in den letzten Jahren bei Syphilis in Anwendung gebrachten neueren Untersuchungs- und Behandlungsverfahren wurden auch die meisten Komplikationen dieser Krankheit einer Revision unterzogen und unter neuen Gesichtspunkten betrachtet.

Unter den im Verlauf einer Syphilis vorkommenden Komplikationen treten in dieser Beziehung die *Leberleiden* besonders stark in den Vordergrund. Doch das gesamte, hierher gehörende, umfangreiche Kapitel in Erörterung zu ziehen, ist nicht meine Absicht, ich möchte mich vielmehr nur mit dem kleinen Teil desselben beschäftigen, der von den während und nach der Salvarsanbehandlung frischer Syphilisfälle auftretenden Formen von Leberleiden handelt. Hier sind es besonders zwei Formen, die das Interesse in Anspruch nehmen: der *Icterus syphilit. praecox* und der sogenannte *Spätikterus*. Der Name „Spätikterus" ist insofern als ein falscher anzusehen, als die Krankheit auch *während* der Behandlung, als „Frühikterus" auftreten kann, und es wohl nicht anzuzweifeln ist, daß es sich hier um die nämliche Krankheit handelt, weshalb die zweifache Bezeichnung dafür als gekünstelt fortfallen sollte. Das erstere Leiden, Icterus syphilit. praecox, das in der präsekundären (wassermannpositiven Primärperiode) und der sekundären Periode auftritt, ist der typisch syphilitische Ikterus, der unmittelbar auf die Spirochäten und ihre Toxine zurückzuführen und insofern ein wohl begrenzter klinischer Begriff ist, wo die Pathogenese zwar noch etwas unklar, die Ätiologie jedoch kaum mehr umstritten ist. Dasselbe läßt sich aber nicht von der anderen Art des Ikterus salvarsanbehandelter Syphilitiker sagen, denn mit Bezug auf dessen Ätiologie stehen sich zwei Ansichten scharf gegenüber: die eine sieht die Schuld einzig und allein in der Syphilis, während die andere auch die Salvarsanbehandlung als mitschuldig betrachtet. Diese Frage also — eines „Entweder-oder" oder „Sowohl-als-auch" — möchte ich im folgenden näher erörtern. Auch ein dritter Faktor, das epidemische Auftreten dieses Ikterus, ist mehrfach geltend gemacht worden, und dies mag ein ganz



gutes Beispiel dafür sein, wie zahlreich diese Ikterusfälle stellenweise und zeitweise eingetroffen sind; daß es sich aber dann um eine Vermengung von Spätikterusfällen mit Ikterus catarrh-.Epidemien gehandelt hat, scheint festgestellt zu sein (*Tachau*, Deutsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 25). Recht auffallend ist jedoch das häufige Auftreten des sogenannten Spätikterus gerade in den jüngeren, und zwar besonders den 2—3 letzten Jahren, und *dies allein sollte sehr stark gegen die Annahme des Salvarsans als der alleinigen Ursache sprechen.* In meiner Praxis sah ich den ersten Fall im November 1919, also nach reichlich 9 Jahre bestehender Salvarsanbehandlung, hierzu kamen in den beiden folgenden Jahren bis zum November 1921 14 weitere Fälle, zu denen sich jetzt im April 1922 ein letzter Fall gesellte. Da die Technik sowie die Dosierung und die zwischen den Injektionen eingehaltenen Zeiträume stets die nämlichen verblieben sind, lassen sich in dieser Beziehung keine Anhaltspunkte finden; die dadurch stärker in den Vordergrund tretende Frage nach der Herstellung des Salvarsans ist wohl aufgeworfen worden, hat aber nicht Fuß fassen können, und sie wird auch schon durch die Tatsache hinfällig, daß die fortgesetzte Salvarsanbehandlung in der Mehrheit der Fälle keinen neuen Ikterus erzeugt; vgl. meine Fälle, die in mancher Beziehung viel Eigentümliches bieten.

Indem ich mich der Besprechung dieser Fälle zuwende, teile ich dieselben zunächst in 3 Gruppen: *A.* Primäre Syphilis mit WaR. ÷ *B.* Alle anderen Fälle sekundärer Syphilis (wozu auch die primären mit WaR. + gehören). *C.* Tertiäre Syphilis.

A. Primäre Syphilis mit WaR. ÷

1. T. A. H., Maler, 28 Jahre. Kam am 30. VIII. 1919 unter Behandlung. Sklerose praeputii, inneres Blatt. Spir. + +, WaR. —. Behandlung: Schmierkur 44 Pck. zu je 3 g. Neosalvarsan. 8 Injektionen mit 7—10tägigen Zwischenräumen; Behandlung beendigt 17. X. 1919. 2. XII. 1919. WaR. —. 31. XII. 1919 am *ganzen Körper Urticaria.* Am 7. I. 1920 *Ikterus,* der erst nach $1^1/_2$ Monat wieder verschwand. WaR. während der ganzen Zeit negativ (8. IV. 1920, 5. VI. 1920, 9. X. 1920, 7. II. 1921, 12. XI. 1921, 21. IV. 1922).

Pat. hat seit Beginn der Salvarsanbehandlung an anhaltender Gastroenteritis mit monatelangen Perioden von Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall gelitten, so daß strenge Diät usw. erforderlich war. Ikterus trat 82 Tage nach der letzten Injektion auf.

2. T. A., Uhrmacher, 34 Jahre, Pole. Kam am 20. I. 1919 mit Primärsklerose der Glans unter Behandlung. WaR. —. Es wurden 17 Neosalvarsaninjektionen und zwar im ganzen 11,4 g in wöchentlichen Dosen von durchschnittlich 0,67 g verabreicht; das letztemal am 12. V. 1919. 2. IV. WaR. —, 18. VIII. 1919 WaR. —.

Am 9. XII. abermals Sklerose des Präput., Ansteckung angeblich vor 3 Wochen, gibt die reichliche Gelegenheit zu erneuter Ansteckung zu. Spir. + +, WaR. —. Behandlung: 12 Neosalvarsaninjektionen, je zu 0,60 g, die letzte am 28. II. 1920. 4. V. 1920 WaR. —. 20. V. 1920 *Ikterus.* 3. VI.: Harn wie Bockbier, Gmelin + +,



Schlesinger +. Klagt über Dyspepsie. Am 23. VI. Ikterus verblaßt, Harn normal. WaR. — am 23. VIII. 1920, 20. I. 1921 und 13. VI. 1921.

2. VII. 1921. Neue Sklerose der Glans, doch nicht an derselben Stelle wie das erstemal. Spir. + +, WaR. —. Gibt die gute Gelegenheit erneuter Ansteckung zu. Reagierte heftig auf 0,05 Hg-Salizyl mit schwerer Stomatitis und allgemeinem Übelbefinden, so daß er das Bett hüten mußte. Bekam nun 10 Neosalvarsaninjektionen, je 0,45 g, alle 7 Tage, die letzte am 22. X. 1921. WaR. — am 7. 12. 1921 und 3. IV. 1922. Pat. war, ehe er unter Behandlung kam, in ausgeprägter Weise Dyspeptiker; während der Behandlung nahm das Leiden zu, so daß er während der ganzen Zeit Diät usw. halten mußte; das letztemal suchte er mich am 20.V. 1922 wegen der Dyspepsie auf. Der *Ikterus* zeigte sich bei ihm *reichlich 3 Monate* nach der letzten gelegentlich der erstmaligen Infektion verabreichten Salvarsaninjektion.

3. O. M. B., Violonist, 21 Jahre. Am 9. VIII. 1920 Sklerose der Glans. Spir. + +, WaR. —. Verabreichung von 20 Neosalvarsaninjektionen, je zu 0,60 g mit 7—11 tägigen Zwischenräumen und von 80 Pck. Hg.-Salbe je zu 3 g. Letzte Injektion am 22. I. 1921. *Am 2. IV. 1921 Ikterus* von 14 tägiger Dauer. 9. V. Harn normal. 19. V. WaR. —.

22. X. 1921. Neue Sklerose rechtsseitig am Präputium, gibt an, vor 4—5 Wochen angesteckt zu sein. WaR. —. Erhielt nun 1 Neosalvarsaninjektion von 0,60 g und 9 je zu 0,45 g, und zwar letzesmal am 10. I. 1922. Am 5. IV. 1922 WaR. —.

Der Ikterus trat hier 70 Tage nach der letzten Injektion, doch nur nach der erstmaligen Kur auf.

4. G. O., Chauffeur (Güterauto), 22 Jahre. 26. III. 1921 Sklerose der Glans. Spir. + +, WaR. —. Bis zum 28. V. 1921 Verabreichung von 3 Salvarsaninjektionen je zu 0,40 und 5 je zu 0,50 g. Am 28. VI. 1921 Monorezidiv (Reinfektion?) der Sklerosenarbe. Nun abermals 16 Neosalvarsaninjektionen je zu 0,45 g mit 7—14 tägigem Zwischenraum, die letzte Injektion am 5. XI. 1921; somit im ganzen 24 Salvarsaninjektionen und Neosalvarsan. 20.XI. 2119 *Ikterus*, brauner Harn. 23. XI. noch immer ikterisch; Stuhlgang verfärbt, doch der Harn hell. Alb. —, Gmelin —. 29. XI. anhaltendes Erbrechen. Harn normal. 3. XII. Stuhlgang normal.

Am 12. I. 1921 abermaliges Monorezidiv am Orific. uretr. Er wird mit JK, Hg, Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan behandelt und steht immer noch unter Behandlung; insgesamt sind ihm in dieser Serie (seit dem 12. I. bis 3. VI. 1922) 15 Injektionen von Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan sowie 21 Hg Injektionen verabfolgt worden. Fühlt sich wohl, doch finden sich ab und zu noch Monorezidive ein.

Ikterus trat bei diesem Pat. 5 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion ein. Die letzte, ziemlich schwere Behandlung hat er bis jetzt ohne eine Reaktion seitens der Leber ertragen, doch leidet er anhaltend unter dyspeptischen Erscheinungen.

B. Sekundäre Syphilis.

5. P. F., Expediteur, 21 Jahre. Prim. et sec., kam am 8. X. 1919 unter Behandlung. Erhielt mit 10—14 tägigen Zwischenräumen im ganzen 7 Hg-Injektionen = 0,753 g, 1 Silbersalvarsaninjektion zu 0,15 und 7 Neosalvarsaninjektionen (2 je zu 0,60, 5 je zu 0,75 g); während der Kur entzog er sich der Behandlung $1^1/_2$ Monat lang. Die Hg-Behandlung wurde wegen Stomatitis am 17. I. 1920 beendigt; letzte Salvarsaninjektion am 28. II. 1920. *Am* 10. V. 1920 *beginnender Ikterus.* Gmelin +. 1. VI. Schlesinger + +. 22. VI. hergestellt. Am 2. VII. Rückfall, Schmierkur (20 Pck. je zu 3 g) bis zum 9. IX. 1920, dann ohne Symptome.

Am 9. XII. 1921 abermaliger Rückfall; vom 13. I. 1922 bis 20. V. 1922 Schmierkur, 140 Pck. je zu 3 g (an mehreren Tagen 2 Pck.), und 9 Neosalvarsaninjektionen je zu 0, 45 g.



Pat. ist Dyspeptiker. Ikterus meldete sich bei ihm 71 Tage nach Beendigung der ersten Salvarsankur. Die letzte Kur hat er trotz der auf eigene Hand vorgenommenen Hg-Behandlung vorzüglich ertragen.

6. Signe M., Fabrikarbeiterin, 26 Jahre, die Braut des hier nachfolgenden Sverre N., von ihm angesteckt. Im Herbst 1918 Lues sec., behandelt mit 5 Neosalvarsaninjektionen bis zum September 1918. Kam am 18. I. 1919 mit Leucoderma colli und WaR. + + unter meine Behandlung. Schmierkur, 60 Pck. je zu 3 g, 20 Injektionen Neosalvarsan je zu 0,60 g in der Regel alle 8—10 Tage. 10. V. 1919 WaR. —. Die Behandlung hörte am 19. VII. 1919 auf. Am 27. IX. 1919 WaR. —.

Am 1. XI. 1919 schwere Urticaria, die am 15. XI. 1919 völlig verschwunden war.

27. XI. 1919 *Ikterus* ($4^1/_2$ Monat nach der letzten Salvarsaninjektion). Noch am 4. XII. Gmelin +. Am 11. XII. 1919 Ikterus verschwunden. Später, am 20. XII. 1919, 24. IV. 1920, 7. VIII. 1920, 22. I. 1921, 13. VIII. 1921, 21. I. 1922 WaR. —. Da sie gravid ist, hat sie sich seit dem 22. IV. 1922 einer erneuten Neosalvarsankur unterzogen und bisher ohne nachteilige Folgen 3 Injektionen erhalten.

7. Sverre N., Kutscher, 20 Jahre. L. sec. pharyngis et laryngis. Kam am 11. XI. 1918 unter meine Behandlung. Nach Anwendung einer Schmierkur (8 Pck.) Stomatitis, darauf nur Neosalvarsan, und zwar 8 Injektionen je zu 0,60 g mit 2—3 wöchentlichem Zwischenraum; Aufhören der Behandlung am 14. XII. 1919. Gewichtszunahme während der Kur 8 kg. 19. IV. 1919 *Iritis specific.* Behandlung JK und 18 Neosalvarsaninjektionen je zu 0,60 g mit 8—25 tägigem Zwischenraum, die letzte am 10. XII. 1919. Am 8. XI. 1919 WaR. —.

Am 24. I. 1920 WaR. + —, *Ikterus*, der bis in den Februar hinein dauerte Später, am 20. III. 1919, 8. V. 1020, 8. IX. 1920, 18. II. 1921, 9. VIII. 1921, 18. II. 1922 WaR. —. Am 15. V. 1922 sah ich ihn zum letztenmal, Wohlbefinden.

In diesem Falle fand sich der Ikterus erst nach der 2. Kur, und zwar $2^1/_2$ Monate nach ihrer Beendigung ein.

8. Dagny N., Kontoristin, 19 Jahre. Suchte mich am 3. X. 1917 auf. WaR. + +. Erhielt bis zum 21. I. 1918 8 Neosalvarsaninjektionen mit Zwischenräumen bis zu 3 Wochen. Die alle 2—3 Monate vorgenommene WaR. ist seit dem 28. I. 1918 bis heute (die letzte am 21. IV. 1922) negativ gewesen, ja, sie war es sogar am 3. V. 1920, als sie sich mit einem schweren Rediziv an den Genitalia einfand. Vom 11. V. 1920 bis 28. 12. 1920 (letzte Injektion) wurden ihr mit 7—25 tägigen Zwischenräumen 22 Neosalvarsaninjektionen, durchschnittlich je zu 0,45—0,50 g, und zwar die 11 letzten je zu 0,45 g verabreicht. Am 27. III. 1921 *Ikterus*, 3 Monate nach beendigter Behandlung. Harn bockbierartig, Gmelin +, Schlesinger —. Am 16. III. 1922 Abort in der 6. Woche.

9. R. K., Reisender, 19 Jahre. L. sec. im Frühjahr 1919. Erhielt damals der Angabe nach 3 Neosalvarsaninjektionen mit 14 tägigem Zwischenraum und gebrauchte als Schmierkur 54 Pck. Hg-Salbe. Suchte mich am 16. X. 1920 wegen einer schweren korymbiformen Syphilide auf. JK und Schmierkur jemalig 3 g Neosalvarsan mit 8—30 tägigem Zwischenraum. Am 5. III. 1921 waren 112 Pck. verbraucht; sep. Hg. Am 23. III. 1921 Verabreichung von der 10. Neosalvarsaninjektion zu 0,60 g, und am 23. IV. fand er sich mit einem seit schon 3 Wochen bestehenden, aber jetzt rückgängigen *Ikterus* ein. Harn hell, Gmelin ÷, Schlesinger —. Nun verabfolgte ich ihm 0,45 Neosalvarsan; 4 Tage später (27. IV.) hatte sich der Ikterus verschlimmert, der Harn war wie Bockbier, doch Schlesinger auch jetzt negativ. Dann habe ich Pat. nicht mehr gesehen.

10. N. O., Handelsmann, 35 Jahre. Primaria und Sekund. im Ausbruch. Kam am 28. VIII. 1919 unter Behandlung. Nach einer Schmierkur von 24 Pck.



je zu 3 g Stomatitis, was sich nach jedem neuen Versuch mit Hg wiederholte, so daß schließlich nur Neosalvarsan zur Anwendung kam. Nach 11 Injektionen war WaR. negativ. 14 Tage nach der 12. Injektion stellte sich an den Genitalien ein Rezidiv ein, und später litt er an fortwährenden Ausbrüchen an Haut und Schleimhäuten. Es kam nunmehr Altsalvarsan zur Anwendung, aber nach 6 dieser, je 0,40 g haltenden Injektionen fand sich an beiden Armen Phlebitis ein. Er klagte *während* der Infusionen über starke Schmerzen in dem betreffenden Arm, weshalb ich wiederum zu Neosalvarsan griff, was er sehr gut vertrug. Die Ausbrüche an Haut und Schleimhäuten zeigten nach jeder Injektion einige Besserung, um dann allerdings nach 5—6 Tagen wieder aufzutreten. Am 9. IV. 1921 wurde die Behandlung dann nach 46 Injektionen seponiert.

Am 19. IV. — 10 Tage später — fand er sich abermals ein, und zwar mit einer teilweise zusammenfließenden, besonders an den Unterextremitäten und dem Rumpf, aber auch an den Armen auftretenden *Purpura*, der am 7. V. 1921 ein schwerer *Ikterus* folgte, der erst am 27. VI. 1921 anfing zu verblassen. Am 8. V. war Schlesinger —, ebenso am 30. V, aber am 9. VI. war Schlesinger +. Ganz hergestellt war er erst am Anfang Juli. Am 1. X. 1921 sah ich ihn zum letztenmal; er hatte einige unerhebliche Plaques im Munde, fühlte sich aber sonst gesund.

11. Ruth H., Expeditrice, 19 Jahre. Am 23. VII. 1919, lues sec., Papeln an den Genitalien. Behandlung: Schmierkur (jemalig 3 g), Neosalvarsan. Nach dem Gebrauch von 56 Pck. Hg.-Salbe anhaltende Kopfschmerzen, weshalb Hg seponiert wurde. Insgesamt 20 Injektionen Neosalvarsan, einzelne Dosen davon zu 0,45, die meisten zu 0,60 g, zwischen jeder Dosis 8 Tage bis 1 Monat Zwischenzeit. Die Behandlung war am 4. VI. 1920 beendigt. Später unter fortwährender Aufsicht. Am 12. II. 1921 stellte sich während einer starken Erkältung Parotitis ein. Am 9. III. 1921 Rezidiv im Mund und an den Genitalia. Darauf 11 Neosalvarsan injektionen je zu 0,45 g mit Zwischenzeiten bis zu 4 Wochen, und zwar *erhielt sie die letzte am 9. VIII. 1921. Am 30. VIII. 1921 Ikterus,* der seit dem 13. VIII., wenige Tage nach der letzten Neosalvarsaninjektion, bestanden hatte. 20. IX Ikterus verschwunden. 12. X. 1921 gesund.

Pat. hat viele Jahre lang an Magenkatarrh gelitten, der in den beiden letzten Jahren sich besonders stark geltend machte.

12. J. W., Lithograph, 19 Jahre. 11. V. 1921 Lues prim. et sec. Da sich herausstellte, daß Pat. an intermittierender Albuminurie litt, kam nur Neosalvarsan zur Anwendung. Vom 10. VI. 1921 bis zum 27. VIII. 1921 mit 8—14 tägigem Zwischenraum Verabreichung von einer Dosis zu 0,30 g, 3 je zu 0,45 und 4 je zu 0,60 g. Bei der Konsultation am 24. IX. teilte er mit, daß er sich vor reichlich 14 Tagen „unter Übelkeit sehr matt und elend befunden habe, der Stuhlgang sei weiß, der Harn rot wie Blut gewesen“. Dies habe 8 Tage lang gedauert. Jetzt fühlte er sich wieder wohl. Harn hellgelb. Alb. +, Gmelin —, aber Schlesinger schw. +. Ich habe ihn dann nicht mehr unter Behandlung gehabt, er ist aber ganz gesund.

13. A. B., Lagerarbeiter. Lues prim. 1919, er bekam damals bis zum August 1920 4 Salvarsaninjektionen und verbrauchte 10 Pck. Hg-Salbe. Er suchte meine Behandlung am 8. VIII. 1921 wegen Mundaffektion und großen, ringförmigen Roseolaausbrüchen. Nach 4 Hg-Salicylinjektionen je zu 0,10 und 2 Neosalvarsaninjektionen je zu 0,45 g, zeigte sich Albumin im Harn, weshalb Hg seponiert wurde; darauf normaler Harn. Insgesamt sind ihm von mir mit 7 tägigen Zwischenräumen 11 Injektionen Neosalvarsan je zu 0,45, und zwar die letzte am 10. XI. 1921 verabreicht worden. Am 18. XI. 1921 ziemlich hochgradiger *Herpes zoster abdomimanalis.* Am 24. XI. Übelkeit, fand sich am 30. XI. 1921 mit *Ikterus* ein, den er selbst nicht beachtet hatte. Harn Alb. —, Gmelin +, Schlesinger schw. +; Übelbefinden, Mattigkeit. 3. 12. 1921 ist das Letzte des Stuhlgangs verfärbt. Harn

dunkel, Alb. —, Schles. schw. +. 7. XII. Stuhlgang normal. 15. XII. Ikterus verschwunden. Harn hell, Schles. —. 24. I. 1922 WaR. —. 3. IV. 1922 WaR. —. 3. V. WaR. —.

C. Tertiärsyphilis und Syphilis im Zentralnerventsysem.

14. Ch. O., Pförtner, 36 Jahre. Lues 1911, bekam damals 5 Salvarsaninjektionen. Trat unter meine Behandlung am 21. XI. 1921 wegen Ulcus cruris. Det.: JK 2. I. 1922, Neosalvarsan 0,30, 10. I. Neosalvarsan 0,45, 23. I. Neosalvarsan 0,45, 6. II. und 20. 2. je 0,60. Am 15. III. Bronchitis, weshalb die Salvarsanbehandlung seponiert wurde. Anfang April war er wieder wohl, und inzwischen war auch der Ulcus verheilt. Am 29. IV. *Ikterus.* Schlesinger + + . 20. V. Stuhlgang nur am 30. IV. und 1. V. verfärbt; Harn nunmehr hellfarbig. Haut und Schleimhäute noch ikterisch. 23. V. Schlesinger und Gmelin +. 3. VI. Harn normal, die Haut jedoch noch subikterisch.

15. P. S., Tischler, 42 Jahre. Lues 1903; in 3 Jahren 4 einmonatige Hg-Kuren sowie 1911/12 2—3 Salvarsaninjektionen. Kam am 8. VI. 1920 unter meine Behandlung, am 5. VI. war eine Stunde lang Sprechlähmung (Anarthrie) aufgetreten. Keine Anzeichen von Tabes oder Paralyse. Vom 18. VI. bis 6. XI. erhielt er JK und 16 Neosalvarsaninjektionen, und zwar die meisten zu 0,45 g., einige zu 0,60 g in Zwischenräumen von 8—27, meistens 8—10 Tagen. 14. II. 1921 WaR. +. Det.: JK und vom 2. IV. alle 7 Tage Neosalvarsan zu 0,45, die letzte — 9. — Injektion am 6. VI. 1921 zu 0,60 g. Am 18. VI. klagte er über Beschwerden und mehrtägige Übelkeit nach der letzten Injektion, weshalb die Behandlung seponiert wurde. Am 20. 9. 1921 *Ikterus*, der schon 3 Wochen lang — etwa 3 Monate nach der letzten Neosalvarsaninjektion — bestanden hatte. Er ist jetzt im Verblassen, Gmelin jedoch +, Schlesinger +. 24. IX. 1921 Ikterus verschwunden. Harn hellgelb, Gmelin —, Schles. +. 1. X. 1921 gesund.

Diese 15 Fälle von Ikterus bei salversanbehandelten Syphilitikern entfallen, wie erwähnt, nur auf die letzten $2^1/_2$ Jahre. Die Behandlung des ersten — Nr. 6 — fing im Januar 1919 an. Ein Überblick über alle meine salvarsanbehandelten Patienten vom Januar 1919 bis Januar 1922, wo die Behandlung des letzten Ikteruspatienten, Nr. 14, begann, ergibt als Gesamtzahl 206 von mir mit Salvarsan behandelte Syphilitiker, wobei die, welche 4 oder weniger Injektionen bekamen, nicht mit eingerechnet sind. Es handelt sich also hier um einen recht großen Prozentsatz, über 7%; *Milian* hat 2%, *Pulvermacher* im Jahre 1917 1,5%, und 1919 2,75%.

Warum aber haben sich diese Fälle gerade nur in den beiden letzten Jahren bemerkbar gemacht? Wie oben erwähnt, haben Behandlung und Technik in allen diesen Jahren keine Veränderung erfahren. Die Krankheit hat sich sowohl bei den Patienten mit kombinierter Hg-Salvarsanbehandlung als auch solchen mit alleiniger Salvarsanbehandlung gezeigt, so daß in dieser Beziehung keine Anhaltspunkte zu finden sind.

Allen diesen Fällen gemeinsam ist Syphilis und Salvarsanbehandlung, so daß es scheint, als müsse man diese beiden Gebiete durchforschen, um zu genaueren Aufschlüssen zu gelangen. Nun hat die



Krankheit Syphilis ihre Natur in diesen wenigen Jahren nicht derart verändert, daß aus dieser Ursache plötzlich so viele Ikterusfälle entstehen sollten, wohl aber könnte die Herstellung des Fabrikerzeugnisses Salvarsan in dieser Zeit eine solche gewesen sein, daß es eine etwas veränderte (toxische) Wirkung ausgeübt hätte. Hierzu kommt noch, daß ein Teil meiner Patienten, nämlich die ganze erste Gruppe (Primaria mit WaR. —), den Beweis liefert, daß Syphilis nicht die Ursache der Ikterusfälle sein kann; es ist dies ein Umstand, der augenscheinlich bisher nicht beachtet worden ist, ich habe auch in der Literatur keinen Fall von „Spätikterus" bei Primariapatienten mit WaR. — erwähnt finden können. Und doch ist dies von so großer Bedeutung, daß *man in allen diesen Fällen mit Sicherheit die Ursache Syphilis ausschließen kann*. Wenn daher *Folke Lindstedt* (Svenska Läkaresällsk. Handlingar 1921, Nr. 2) zu der Schlußfolgerung gelangt, daß die Lösung dieses Rätsels nur dahin zu verstehen sei, daß Lues wahrscheinlich die entschieden wichtigere Rolle spiele — die Rolle des Salvarsans hingegen eine mehr zweifelhafte sei —, so kann ich ihm hier nicht im geringsten beipflichten. Wenn er dann aber — und zwar in Ansehung des Obenangeführten wie es scheint etwas unlogisch — fortfährt, daß die Lösung des Problems auch in zustoßenden Erregungsmomenten bisher unbekannter Art liegen könne, so hält er eine Hintertür offen, durch die man, meiner Meinung nach, treten *muß*, um der Wahrheit näher zu kommen; hierauf werde ich bei der Erörterung der indirekten Wirkungen des Salvarsans zurückkommen.

Bei der wassermannegativen Gruppe ist es mithin ganz überflüssig, als Ätiologie die Syphilis in Erwägung zu ziehen, doch muß die Frage bei den beiden anderen Gruppen noch einer näheren Prüfung unterzogen werden.

In den Gruppen B und C stellte sich bei Nr. 5 einen Monat nach dem Ikterus ein Rückfall der Syphilis ein, Nr. 8 abortierte etwa ein Jahr hinterher in der 6. Woche, Nr. 10 litt nachher unter ständigen Ausbrüchen und bei Nr. 15 trat der Ikterus 2 Monate nach einer mäßigen Behandlung auf. Daß Syphilis in diesen 4 Fällen eine mitwirkende Ursache gewesen sein kann, läßt sich daher, rein theoretisch betrachtet, nicht in Abrede stellen, doch notwendig ist dies nicht, und zwar um so mehr, als es auch andere, noch viel stärker für eine andere Ursache zeugende Momente gibt, auf die ich am Schluß zu sprechen kommen werde. Bei den übrigen 7 Fällen liegen, wie mir scheint, sehr gewichtige Gründe vor, um die Ursache Syphilis auszuschließen. Patientin Nr. 6 bekam Ikterus allerdings 4 Monate nach beendigter Behandlung, doch zeigte sie während der ganzen Zeit keine Symptome und hat heute noch WaR. —; bei Patient Nr. 7 trat Ikterus $1^1/_2$ Monat nach beendigter Behandlung ein, während WaR. + — war, doch sind später,

ebenso wie bei vorhergehender Patientin, ohne erneute Behandlung, keine Symptome zum Vorschein gekommen und WaR. ist bis heute negativ gewesen.

Bei Nr. 9, 10, 11, 12, 13 und 14 fand sich der Ikterus in so unmittelbarem Anschluß an die schon längere Zeit dauernde Behandlung ein, daß sich hier die Ursache Syphilis mit ziemlicher Sicherheit ausschließen läßt. Alle meine Ikterusfälle stellen ja so akute oder subakute Erkrankungen dar, daß als Ursache derselben gegebenenfalls ein akutes parenchymatöses Leberleiden, eine akute Cholangitis oder eine akute Endophlebitis (Arteritis) *sämtlicher* Gallenwege oder Gefäße der Leber angesehen werden müßte (umschriebene Herde sind ja in dieser Verbindung auszuschließen). Wie man sich aber als Schauplatz hierfür eine Leber vorstellen soll, die schon längere Zeit hindurch anhaltend von salvarsanhaltigem Blut durchspült worden, und zudem als eines der Hauptdepots des Salvarsans betrachtet wird, ist mir ein vollkommenes Rätsel, und dies muß als völlig unmöglich angesehen werden; in dem Falle müßte ja dem Salvarsan jede antisyphilitische Wirkung in der Leber abgesprochen werden. *Milians* Theorie des Hepatorezidivs als eines Monorezidivs wird diesem gegenüber ganz hinfällig. — Anders verhält es sich mit der interstitiellen Entzündung; doch stellt diese ein Krankheitsbild mehr chronischer Natur dar, das in keiner Weise neben diese akuten Leiden gestellt werden kann; in den meisten Fällen geht sie wohl zudem in Schrumpfung usw. über und veranlaßt erst in späteren Stadien Ikterus.

Wenden wir uns nunmehr der Frage zu, welche Rolle das *Salvarsan* spielen könnte, so muß meiner Ansicht nach zwischen seinen *direkten und indirekten Wirkungen* unterschieden werden.

Zu den *direkt schädlichen Wirkungen* muß wohl das *angioneurotische Symptomenkomplex* gerechnet werden; dies kann sich jederzeit während der Behandlung einfinden und betrifft, wie angenommen werden muß, das gesamte Gefäßsystem (und Sympathicus), doch tritt es immer nur vorübergehend auf; als Ikteruserreger können wir es ohne weiteres außer Betracht setzen. Ein der hämorrhagischen Encephalitis analoges Leberleiden kennt man nicht. Auch *Herxheimers* Reaktion ist auszuschließen, da diese nur im Anfang der Behandlung hinzutreten kann.

Übrig bliebe die direkte Wirkung auf das Gewebe der Leber. Daß die Intima der Gefäße auf Salvarsan reagieren kann, habe ich mehrmals beobachtet; z. B. stellte sich bei einem meiner Ikteruspatienten, Nr. 10, nach 2 Injektionen Altsalvarsan (nach *Weintraud*) eine Phlebitis des gesamten oberflächlichen Venennetzs an den Ellenbogen und um sie herum ein, die die Oberarme frei ließ und sich an den Unterarmen bis zu den nächst darunter befindlichen



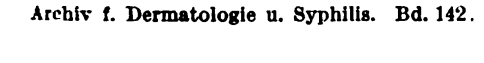
Venenklappen erstreckte. Sowohl dieser Patient wie zwei andere, wo sich die Phlebitis unter denselben Bedingungen einfand, klagten *während* der Injektionen über starke Schmerzen im ganzen Arm; das nunmehr zur Anwendung gebrachte Neosalvarsan wurde von allen 3 gut vertragen. Daß dies als ein chemischer Reiz aufzufassen ist, meine ich, aus den erwähnten, *während* der Injektionen auftretenden Schmerzen schließen zu dürfen, sowie daraus, daß es mehrere Wochen dauerte, ehe sich die Phlebitis über ihr Gesamtgebiet erstreckt hatte, und ferner aus dem Ermangeln aller Anzeichen einer Infektion. Aber der chemische Reiz, der an der Injektionsstelle, wo die Salvarsanlösung ungemischt in Verbindung mit der Intima kommt, zutage treten kann, verliert sich im Blute sehr bald und muß, wenn das Salvarsan in die Leber gelangt, dort als ganz undenkbar ausgeschlossen werden. Überhaupt scheint das Salvarsan keine besonders giftige Wirkung auf die Leber zu haben. Auch dürfte man wohl erwarten, daß sich diese Wirkung etwas früher zeigte, obwohl eine Notwendigkeit hierfür nicht vorliegt, da die toxische Wirkung jederzeit und nach jeder beliebigen Dosierungsweise in die Erscheinung treten kann[1]). Aber das wichtigste, gegen eine solche toxische Wirkung zeugende Moment liegt meiner Ansicht nach in dem bisher nicht hinreichend beachteten Umstand, daß *diese Patienten bei einer abermaligen Salvarsanbehandlung nicht nochmals Ikterus bekommen.* Dies zeigte sich bei 5 meiner Patienten. Nr. 2, der zweimal reinfiziert war, bekam Ikterus erst nach der ersten Reinfektion (der zweitmaligen Salvarsanbehandlung); 6 Wochen nach der Herstellung vom Ikterus fing die Salvarsanbehandlung abermals an, worunter er 10 Wochen lang, und zwar das letzte Mal am 22. X. 1921, wöchentlich 0,45 g Neosalvarsan erhielt, ohne daß sich bis jetzt eine Reaktion seitens der Leber bemerkbar gemacht hätte.

Bei Pat. Nr. 3 zeigte sich der Ikterus nach der ersten, aus 20 Injektionen Neosalvarsan, je zu 0,60 g, bestehenden Kur sowie einer mit 80 Pck. vollführten Schmierkur. Heilung des Ikterus Mitte April 1921. Am 22. X. Reinfektion; erneute Behandlung mit 9 Injektionen Neosalvarsan je zu 0,45 g, und einer (der ersten) zu 0,60 g. Bis heute noch keine Reaktion seitens der Leber.

Pat. Nr. 4 bekam 5 Wochen nach der Herstellung vom Ikterus (3. XII. 1921) ein Monorezidiv (12. I. 1922), wofür ihm 14 Neosalvarsan (und Neosilbersalvarsan) sowie 21 Hg-Salicylinjektionen ohne irgendwelche Anzeichen eines neuen Ikterus verabreicht wurden.

Nr. 5 bekam am 9. XII. 1920, 6 Monate nach dem Ikterus (22. VI. 1920), einen Rückfall der Syphilis, und wurde ohne nachteilige Wir-

[1]) Bei Nr. 9 meiner Patienten, der während des Ikterus 0,45 Neosalvarsan erhielt, trat eine erhebliche Verschlimmerung desselben ein. Die Frage, ob dies post oder propter war, mag jedoch offenstehen.





kung mit 9 Neosalvarsaninjekt. je zu 0,45 g, sowie 140 Inunktionen behandelt.

Pat. Nr. 6, wo die Neosalvarsanbehandlung wegen Gravidität $2^1/_4$ Jahre nach dem Ikterus anfing, hat bisher 4 Injektionen ohne nachteilige Folgen bekommen[1]).

Dies sollte ja darauf hinweisen, daß bei diesen Patienten schwerlich das Salvarsan die unmittelbare Ursache des Ikterus gewesen sein oder eine toxische Wirkung ausgeübt haben sollte.

Es traten jedoch bei 5 meiner Fälle (darunter einem der letztgenannten) vor dem Eintreffen des Ikterus einige Symptome auf, die das Einspielen von etwas Toxischem wahrscheinlich machen könnten; zunächst ist hier die schwere Urticaria der Patienten Nr. 1 und Nr. 6 zu nennen, die bei dem ersteren unmittelbar in den Ikterus überging, bei dem letzteren 8 Tage vor Beginn des Ikterus wieder verschwunden war; bei beiden aber meldeten sich diese Symptome bzw. $2^1/_2$ und $3^1/_2$ Monat nach Beendigung der Salvarsanbehandlung.

Bei Pat. Nr. 9 verschlimmerte eine Neosalvarsaninjektion den schon bestehenden Ikterus.

Nr. 10 zeigte 14 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion und 3 Wochen vor Eintreffen des Ikterus eine ausgedehnte *Purpura*, die mit dem Ikterus wieder verschwand.

Pat. Nr. 13 bekam 18 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion einen ziemlich hochgradigen Herpes zoster abdominalis und 12 Tage darauf Ikterus. — *In diesen letzten 3 Fällen, wo diese eigentümlichen Symptome in unmittelbarem Anschluß an die Salvarsaninjektionen auftreten, scheint es daher schwierig, eine andere Ursache als das Salvarsan anzunehmen.* Das Ganze ergibt jedoch ein ziemlich unklares und buntes

[1]) Daß ein Ikterus syphiliticus durch Salvarsanbehandlung nicht nachteilig beeinflußt wird, läßt sich aus folgendem Fall ersehen: 26jähriger Mann, entlassen am 17. IV. 1917 aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten, wo er wegen Secundaria und Ikterus Aufnahme gefunden hatte, wurde dort mit 10 Hg-Injektionen und 8 Altsalvarsaninjektionen behandelt. Ferner behandelte ich ihn von 1917—1918 mit 70 Inunktionen. 1918 verbrauchte er auf eigne Hand 200 Pck. Hg-Salbe je zu 3 g, wobei er 18 kg abnahm; vom 12. XI. 1918 bis zum 23. III. 1919 8 Neosalvarsaninjektionen je zu 0,60 g, und alles dies, ohne irgendwelche Symptome der Leber zu zeigen.

Ich verweise auch auf meinen Artikel über viscerale Syphilis, Fall III, in „Tidsskrift f. d. norske Laegeforening“ Nr. 19, 1914: Eine 37jährige Frau mit diffuser, luetischer Hepatitis, schwerer Ascites usw., wurde durch Neosalvarsan geheilt, ohne daß sich eine neue pathologische Reaktion der Leber bemerkbar gemacht hätte; sie lebt heute noch (3. V. 1922) im besten Wohlsein. Ferner: 45jähriger Kunstmaler, vor 12 Jahren Lues, WaR. + +; hartnäckiger Ikterus mit Purpura im Frühjahr 1921, weshalb er mich im Herbst 1921 aufsuchte. Seit Februar hat er 12 Neosalvarsaninjektionen, die letzte am 2. VI. 1922, bekommen, ohne jegliche Reaktionen seitens der Leber; von der Purpura bestehen immer noch Reste.

Bild, möglicherweise deshalb, weil man hier Vergiftungen vor sich hat, die nicht auf dem As-Gehalt des Salvarsans, sondern auf dem, bisher verhältnismäßig wenig bekannten organischen Salvarsankomplex beruhen[1]). Diese beiden Vergiftungsarten unterscheiden sich ja ziemlich gut voneinander, und die reine As-Wirkung sieht man bei Salvarsan ziemlich selten. Einen interessanten tödlich verlaufenden Fall beschreibt *Shepard* in Lancet vom 7. XII. 1921, wo er mittels quantitativer Analyse der verschiedenen Organe den nämlichen Gehalt an As_2O_3 wie bei experimentellen As-Vergiftungen fand.

Das zeitgemäße Verhalten des Ikterus zur Behandlung war bei meinen Patienten ein höchst verschiedenes, man sah ihn unmittelbar nach einer Salvarsaninjektion und weiterhin bis zu $4^1/_2$ Monaten hinterher auftreten, und zwar nach sehr verschiedenen sowohl Einzeldosen wie Gesamtdosen, so daß auch meinem Material, ähnlich wie dem *Folke Linstedts* und anderer, keine Anhaltspunkte für die Wertung der einzelnen Dosen, des zwischen ihnen liegenden oder des nach Abschluß der Behandlung verstreichenden Zeitraums zu entnehmen ist. Die Einzeldosen haben die normale Menge niemals überschritten (ctgr. pro kg Körpergewicht, und nur selten mehr als 0,60 g Neosalvarsan).

Meine Patienten sind keinen Nierenleiden ausgesetzt gewesen, abgesehen von 2 Fällen intermittierender Albuminurie, die schon vor der Salvarsanbehandlung bestanden hatte. Theoretisch betrachtet, sollten wohl die Nieren stärker als die Leber vom Salvarsan beeinflußt werden, doch ist die Leber wohl als ein komplizierterer Apparat mit vielleicht höher differenziierten Zellen und damit größerer Empfindlichkeit gegen giftige Stoffe anzusehen — so daß man eine Erklärung dieses Verhaltens hierin suchen könnte. Auch bei Lactofeninikterus sah *Laache* kein Nierenleiden („Om artificiel icterus", Norsk Mag. f. Laegevidensk. 1904, S. 997). Keiner meiner Patienten hat an Dermatitis irgendwelcher Art gelitten, und bei keinem der teilweise graven Fälle von Salvarsandermatitis, die ich beobachtet habe, ist Ikterus aufgetreten.

Hiermit gehe ich zu dem Abschnitt der *indirekten Wirkung des Salvarsans* über. Aus dem Obigen haben wir ersehen, daß bei einigen Fällen nicht die Syphilis, bei anderen auch nicht das Salvarsan, wenigstens nicht unmittelbar, als die Ursache des Ikterus betrachtet werden kann. Die meisten Autoren stimmen dahin überein, daß dieser Ikterus dem Icterus catarrhalis auffallend ähnlich sieht; auch bei meinen Patienten entspricht der klinische Verlauf vollkommen demjenigen dieser Krankheit. Bei *allen* meinen Patienten zeigte sich der *Stuhlgang* kürzere oder längere Zeit hindurch gänzlich entfärbt —

[1]) Experimentell in schöner Weise von *Luithlen* nachgewiesen (Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1913, S. 495.



der Gallenabfluß zum Darm war mit anderen Worten ganz verstopft. Auch Dyspepsie ist eine besonders hervortretende Erscheinung. Pat. Nr. 1 litt, seit er mit Salvarsan behandelt wurde (1919) an chronischer Gastroenteritis mit monatelangen Perioden von Übelkeit, Dyspepsie und Durchfall. Pat. Nr. 2 hatte zwar immer schlechte Verdauung gehabt, doch verschlimmerte sich dieselbe noch während der Salvarsankur. Bei Nr. 4 machte sich dauernde Dyspepsie, teilweise Erbrechen und Durchfall geltend. Die schon vor der Behandlung bestehende Dyspepsie von Pat. Nr. 5 verschlimmerte sich noch während derselben, und dasselbe war der Fall bei den Patienten 10 und 11. Sämtliche reagierten auf jede Injektion mit starker Übelkeit und meist mit Erbrechen.

Es ist überhaupt auffallend, wie die ambulant behandelten Patienten fast alle in dieser Weise auf die Injektionen reagieren, während man dies verhältnismäßig selten bei Klinikpatienten sieht. Die schon während der Injektion sich regenden Geschmacks- und Geruchsempfindungen werden von den meisten Patienten als stark übelkeiterzeugend beschrieben. Auch die Ausscheidung des Salvarsans durch den Magen-Darmtraktus beginnt ziemlich früh und muß annehmbar eine Reizung der Schleimhaut ergeben, die gewöhnlich durch das Vermeiden fester Nahrung an den Injektionstagen überwunden wird; schon in dieser überall befolgten prophylaktischen Maßnahme liegt ja die Erkenntnis, daß der Magen-Darmkanal während der Salvarsanbehandlung nicht in normalem Zustand ist; dieser Zustand macht sich besonders stark bei Patienten geltend, deren Verdauung schon vorher durch Katarrhe oder andere ernstliche Leiden angegriffen ist. Der Schritt von hier zu Ikterus sollte nun als kein sehr großer erscheinen, sei es, daß man diese Erkrankung vom Gesichtspunkt einer vom Darm durch die Gallenwege nach aufwärts verpflanzten Entzündung betrachtet, oder im Darmzustand das geeignete Moment sieht, das eine etwaige, Ikterus erzeugende Infektion begünstigen kann. Daß ambulant behandelte Patienten, die nach einer Salvarsaninjektion oft unmittelbar an ihre manchmal recht anstrengende Arbeit gehen, mehr für die Krankheit disponiert sind, ist einleuchtend. In den meisten Fällen, wo sich das Salvarsan nicht als die unmittelbare Ursache des Ikterus nachweisen läßt, kann man mittels dieser einfachen Theorie das meiste des bisher als unklar Erschienenen erklären, darunter vor allem das Moment, das zu erhellen wohl die größten Schwierigkeiten bietet, nämlich das im Verhältnis zur Behandlung so späte Auftreten des Ikterus.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Weitere experimentelle Untersuchungen über die Allergie des Meerschweinchens nach der Impfung mit Achorion Quinckeanum.

Von

Dr. med. **Hans Martenstein,**
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 6. September 1922.)

Da die folgende Mitteilung als eine unmittelbare Fortsetzung der „Experimentellen Beiträge zur Frage der Überempfindlichkeit des Meerschweinchens nach überstandener Trichophytie" (dieses Archiv **131**, S. 180[1]) anzusehen ist, erscheint es zweckmäßig, den wesentlichen Inhalt der ersten Veröffentlichung hier noch einmal kurz wiederzugeben:

Es ließ sich nachweisen, daß sowohl die *Hautepithelzellen* als auch das *Blutserum* eines an Mäusefavus (Achorion Quinckeanum) erkrankt gewesenen Meerschweinchens einen *Körper enthalten*, der, mit lebenden Sporen von Achorion Q. zusammengebracht, in vitro eine *toxische Substanz* bildet, die einem *normalen* Tier intradermal einverleibt, bei ihm entzündliche Infiltration hervorruft. Während dieser *spezifische Körper* sich als *thermostabil* erweist, ist die *toxische Substanz thermolabil*. Bei *normalen Tieren* bewirkt die intradermale Einverleibung der toxischen Substanz eine *partielle Immunisierung*.

Aus diesen Resultaten ergab sich eine ganze Reihe neuer Fragestellungen, die durch weitere Versuchsreihen geklärt werden sollten. Leider hat mich die Ungunst der jetzigen Zeitverhältnisse, die eine starke Beschränkung im Verbrauch des Tiermaterials erfordert, gezwungen, den Kreis der Untersuchungen sehr eng zu ziehen. Ich habe versucht, folgende Fragen zu beantworten:

---

[1]) Literatur bis 1917 in den Arbeiten von: *B. Bloch*, Die allgemein-pathologische Bedeutung der Dermatomykosen. Halle 1913. — *J. Saeves*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., 1915, S. 161. — *E. Sutter*, Weitere Beiträge zur Lehre von der Immunität und der Überempfindlichkeit bei Trichophytieerkrankungen. Dermatol. Zeitschr. 1917.



Wann kann der spezifische Körper *erstmalig an der Impfstelle*, an der *nichtaffizierten Haut*, im *Blutserum* eines zum ersten Male mit Achorion Q. cutan geimpften Meerschweinchens nachgewiesen werden?

Wird die Umstimmung der nichtaffizierten Epidermis veranlaßt durch *Resorption* von *Antigen* oder von *Antikörpern aus dem Krankheitsherd*?

Wie verhält sich der Ablauf der mit *toxischer Substanz intradermal* erzielten Reaktionen bei *normalen*, bei *mehrmals mit ihr geprüften* und bei *trichophytie-allergischen Tieren?*

Kann man durch *fortgesetzte intradermale Einverleibung der toxischen Substanz* bei einem *normalen Tier* eine *ebenso starke Überempfindlichkeit* bzw. *totale Immunität erzeugen*, wie sie sich bei einem *normalen* Tier durch *einmalige bzw. wiederholte Impfung mit Achorion Q.* hervorrufen läßt?

Welche Prozesse löst die *subcutane Injektion der toxischen Substanz* bei einem *normalen Tier* aus?

Die angewandte Technik war die gleiche wie bei den ersten Versuchen. Zu bemerken ist noch, daß zur intradermalen Injektion der toxischen Substanz besser nicht zu junge Tiere (200—250 g) verwendet werden, da deren verhältnismäßig noch zarte Rückenhaut für die Quaddelbildung ähnlich ungünstige Verhältnisse bietet, wie die nach früheren Versuchen wenig geeignete Bauchhaut auch der älteren Tiere. Am besten eignen sich solche von 350—400 g Gewicht.

Versuchsprotokolle.

Eine ausführliche Veröffentlichung verbietet sich aus bekannten Gründen. Die Abkürzungen und Bezeichnungen entsprechen den früheren:

Normalhaut (NH) bzw. Normalserum (NS) = Epidermis bzw. Serum eines normalen, nicht erkrankt gewesenen Meerschweinchens.

Herdhaut (HH) = Epidermis des mit Achorion Q. geimpften Bezirks.

Impftierhaut (IH) bzw. Impftierserum (IS) = nichtaffizierte Epidermis bzw. Serum des mit Achorion Q. geimpften Meerschweinchens.

Pilzsuspension (PS) = Aufschwemmung der lebenden Achorion Q.-Sporen in physiologischer Kochsalzlösung

inaktiviert (ia) = Erhitzung auf 56°, 60 Minuten lang.

Versuchsreihe 1. 6 Meerschweinchen am 28. V. 1920 mit etwa 8 Wochen alter Kultur von A. Q. an der linken Rückenseite geimpft. Inkubation: 5 Tage. Heilung: 20 Tage p. i.

Es werden je einem normalen Tier — im ganzen 6 — Extrakte von Herdhaut, Impftierhaut + Pilzsuspension und Impftierserum + Pilzsuspension intradermal injiziert, die von je einem der geimpften Meerschweinchen durch Entnahme des Materials *2, 4, 6, 7, 8 und 9 Tage p. i.* gewonnen werden.



Ergebnis:

2 Tage nach der Impfung entnommene	HH —	IH —	IS —[1])
4 „ „ „ „ „	HH —	IH —	IS —
6 „ „ „ „ „	Tier am 3. Tag gestorben		
7 „ „ „ „ „	HH +	IH —	IS +
8 „ „ „ „ „	HH ++	IH —	IS +
9 „ „ „ „ „	Tier am 2. Tag gestorben.		

Kontrollen: Normalhaut, Normalhaut + PS } negativ.
Normalserum, Normalserum + PS }

Versuchsreihe 2. 10 Meerschweinchen am 22. X. 1920 mit einer etwa 8 Wochen alten Kultur von A. Q. an der rechten Rückenseite geimpft. Inkubation: 6 Tage. Heilung: 22. T. p. i.

Es werden Herdhaut, Impftierhaut und Impftierserum je einem dieser Tiere 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14 Tage nach der Impfung entnommen. (2 Tiere werden zweimal benutzt.) Die Extrakte von HH, HHia + PS, IH ia + PS, IS ia + PS je einem normalen Tier intradermal injiziert.

Ergebnis:

3 Tage nach der Impfung	HH —	IH —	IS —
4 „ „ „ „	HH —	IH —	IS —
5 „ „ „ „	HH —	IH —	IS —
6 „ „ „ „	Tier am 3. Tage gestorben		
7 „ „ „ „	HH ++	IH —	IS ++
8 „ „ „ „	Tier am 2. Tage gestorben		
9 „ „ „ „	HH ++	IH +++	IS ++
10 „ „ „ „	Tier am 1. Tag gestorben		
11 „ „ „ „	HH +++	IH +++	IS ++
12 „ „ „ „	HH +++	IH +++	IS ++
13 „ „ „ „		IH +++	IS ++
14 „ „ „ „		IH +++	IS +++

Kontrollen: Herdhaut ia }
Impftierhaut ia } negativ.
Impftierserum ia }

Versuchsreihe 3. 6 Meerschweinchen an der rechten Rückenseite mit einer etwa 8 Wochen alten Kultur von A. Q. geimpft. Inkubation: 6 Tage. Heilung: 22 Tage nach der Impfung. 8. XII. bis 29. XII. 1920.

Es werden Herdhaut, Impftierhaut und Impftierserum je einem dieser Tiere entnommen, und zwar 6, 7, 8, 9, 10 und 12 Tage p. i. und die Extrakte von HH, HH ia + PS, IH + PS und IS + PS je einem normalen Tier intradermal eingespritzt.

Ergebnis:

6 Tage nach der Impfung	HH +++	IH —	IS —
7 „ „ „ „		IH —	IS ++
	am 6. Tag gestorben		

[1]) Es bedeutet (+) = angedeutet positive Reaktion (da bei allen Versuchen mit Pilzen + Serum (auch mit normalem) stets eine (+) Reaktion zu beobachten ist, wird bei den das Serum betreffenden Ergebnissen (+) = — gesetzt. + = sicher positive Reaktion; ++ = stark positive Reaktion; +++ = sehr stark positive Reaktion; ++++ = Reaktion von Kirsch- bis Taubeneigröße (nur bei subcutaner Injektion beobachtet).

8 Tage nach der Impfung IH (+) IS +
9 „ „ „ „ IH ++ IS ++
10 „ „ „ „ IH +++ IS +
12 „ „ „ „ IH +++ IS +
Kontrollen: *(IH + PS)* ia } negativ.
(IS + PS) ia }

Versuchsreihe 4. 4 Meerschweinchen an der linken Rückenseite mit einer etwa 8 Wochen alten Kultur von A. Q. (Bouillon) geimpft. Inkubation: 5 Tage. Heilung: 22 Tage p. i. 19. I. bis 9. II. 1921.

Es werden 2 Tieren *12 bzw. 14 Tage nach der Impfung* Impftierhaut und Impftierserum entnommen und Extrakte von IH + PS und IS + PS einem normalen Tier intradermal einverleibt.

Ergebnis:

12 Tage nach der Impfung IH ++ IS ++
14 „ „ „ „ IH ++ IS ++
Kontrollen: *(IH + PS)* ia } negativ.
(IS + PS) ia }

Versuchsreihe 5. 3 Meerschweinchen mit 6 Wochen alter A. Q.-Kultur an der linken Rückenseite geimpft. Ein Tier davon nach 4 Tagen an Stallseuche eingegangen. Inkubation: 6 Tage. Heilung: 20 Tage nach der Impfung. 7. II. bis 26. II. 1921.

Von den 2 Tieren werden Impftierhaut und Impftierserum *7 bzw. 8 Tage p. i.* entnommen und die Extrakte von IH + PS und IS + PS je einem normalen Tier intradermal injiziert.

Ergebnis:

7 Tage nach der Impfung IH — IS +++
8 „ „ „ „ IH — IS +++
bei subcutaner Injektion: IH — IS ++++ (7 Tage p. c.)
IH — IS ++++ (8 Tage p. c.)
Kontrollen: (IH + PS) ia } negativ.
(IS + PS) ia }

Versuchsreihe 6. Für das in der Versuchsreihe 5 eingegangene Tier wird in derselben Weise ein Tier am 11. II. 1921 geimpft. *Totale Excision* der Impfstelle 1 cm im Gesunden am 16. II. 1921, also *5 Tage p. i.* Naht. Verband. 24. II. 1921 Fäden entfernt. Klinisch ist nichts von einer Trichophytie zu bemerken.

Es werden dem Tiere *17 Tage nach der Impfung*, also nach einem Zeitraum, nach dem sowohl Impftierhaut, als auch Impftierserum eine sicher positive intradermale Reaktion geben müßten, wenn die Impfstelle nicht excidiert wäre, Impftierhaut und -serum entnommen.

Die Extrakte von IH + PS und IS + PS, einem normalen Tier *intradermal* eingespritzt, ergeben:

IH +++ IS +++

subcutan eingespritzt:

IH ++++ IS ++++

4 Meerschweinchen am 25. IV. 1921 mit A. Q. (etwa 12 Wochen alt) an einer pfenniggroßen Stelle der rechten Rückenseite geimpft. Um ein Verschleppen der Pilzsporen zu verhüten, wird die Umgebung der zur Impfung bestimmten Stelle in breiter Zone mehrfach mit Collodium bestrichen. Nach der Impfung sofortiger Verband mit mehreren Lagen dichten Mulls. Die Impfstellen werden etwa 1 cm im Gesunden excidiert, nachdem vor der Excision die Impfstelle selbst mit Collodium bestrichen wurde. Excidiert wurde bis zur Subcutis.



Tier 1 am 26. IV. 1921, also *1 Tag p. i.*
Tier 2 am 27. IV. 1921, also *2 Tage p. i.*
Tier 3 am 28. IV. 1921, also *3 Tage p. i.*
Tier 4 am 29. IV. 1921, also *4 Tage p. i.*

Die Excisionswunde wird nicht vernäht, sondern nur mit einem gutsitzenden trockenen sterilen Verband versehen. *7 Tage nach der Impfung*, also am 2. V. 1921, werden von Tier 1 und 4 Impftierhaut und Impftierserum entnommen und mit Pilzsuspension Extrakte angefertigt, ebenso *8 Tage p. i.*, also am 3. V. 1921, mit IH und IS der Tiere 2 und 3. An den Excisionswunden ist makroskopisch keine Trichophytie festzustellen. 14 Tage nach der Impfung (9. V. 1921) werden IH und IS den Tieren 1 und 2, 15 Tage p. i. (10. V. 1921) den Tieren 3 und 4 entnommen (also zum zweitenmal).

Ergebnis:

Tier 1 (*1 Tag p. i.* excidiert)	Entnahme	7	Tage	p. i.	IH —	IS —
	,,	14	,,	p. i.	IH ++	IS +++
Tier 2 (*2 Tage p. i.* excidiert)	,,	8	,,	p. i.	IH ++	IS —
	,,	14	,,	p. i.	IH ++	IS ++
Tier 3 (*3 Tage p. i.* excidiert)	,,	8	,,	p. i.	IH ++	IS +
	,,	15	,,	p. i.	IH ++	IS ++
Tier 4 (*4 Tage p. i.* excidiert)	,,	7	,,	p. i.	IH —	IS —
	,,	15	,,	p. i.	IH ++	IS ++

2 Meerschweinchen am 17. V. 1921 mit A. Q. (6 Wochen alt) geimpft, unter den gleichen Vorsichtsmaßregeln wie oben. Excision wie oben.

Bei Tier 1 am 18. V. 1921, nach *18 Stunden.*
Bei Tier 2 am 19. V. 1921, nach *42 Stunden.*

Impftierhaut und Impftierserum werden entnommen von Tier 1 und 2 *7 Tage*, *8 Tage* und *17 Tage p. i.* An den gleichen Tagen Haut und Serum eines normalen Tieres als Kontrolle. Entnahme also am 24., 25. V. und 3. VI. 1921.

Ergebnis:

Tier 1 (*1 Tag p. i.* excidiert)	Entnahme	7	Tage	p. i.	IH —	IS —
	,,	8	,,	p. i.	IH +	IS —
	,,	17	,,	p. i.	IH +	IS ÷
Tier 2 (*2 Tage p. i.* excidiert)	,,	7	,,	p. i.	IH +	IS —
	,,	8	,,	p. i.	IH ++	IS +
	,,	17	,,	p. i.	IH ++	IS ++
Normales Tier, entnommen an den entsprechenden Tagen					NH —	NS —
					NH —	NS —
					NH —	NS —

Am 13. VII. 1921 werden die oben angeführten Tiere 2 und 3 des ersten Excisionsversuches und die Tiere 1 und 2, ebenso das normale, des zweiten mit A. Q. in der gewöhnlichen Weise geimpft, also mit Ausnahme des normalen Tieres reinokuliert.

Es zeigt:	a) Inkubationszeit und	b) Abheilung
Tier 2 (*gravid*) (excidiert *2 Tage p. i.*)	nicht deutlich Übergang von traum. Reaktion in Krankheit	nach 15 Tagen
Tier 3 (excidiert *3 Tage p. i.*)	3 Tage nicht scharf abgegrenzt	nach 17 Tagen
Tier 1 (excidiert *1 Tag p. i.*)	4 Tage	nach 19 Tagen
Tier 2 (excidiert *2 Tage p. i.*)	3 Tage wie Tier 3	nach 17 Tagen
Normales Tier	5 Tage	nach 20 Tagen



Versuchsreihe 7. Von den am 22. X. 1920 mit A. Q. geimpften Tieren (siehe Versuchsreihe 2) wird von zweien am 13. I. 1921, also *83 Tage p. i.*, Impftierhaut und Impftierserum entnommen. Diese bilden mit lebenden A. Q.-Sporen zusammengebracht die toxische Substanz, nachgewiesen durch positive Intradermoreaktionen bei einem normalen Tier. Die toxische Substanz wird durch Erhitzen auf 56°, 1 Stunde lang, zerstört: Reaktionen negativ. Zu dieser erst filtrierten, dann inaktivierten IH + PS- bzw. IS + PS-Mischung wird wieder PS zugefügt und 24 Stunden lang bei 37° einwirken lassen. Vom Filtrat wird die Hälfte unverändert gelassen, die andere Hälfte wieder inaktiviert, wieder mit PS versetzt, 48 Stunden bei 37° aufbewahrt und filtriert. Der unverändert gebliebene Teil des alten Filtrates und das neugewonnene werden nun gleichzeitig zwei normalen Tieren *intradermal*, je 0,1 ccm, einverleibt. Alle Reaktionen der aus IH und IS der beiden Tiere aus Versuchsreihe 2 gewonnenen *Filtrate waren negativ*. Die gleichen Gewebssäfte, *subcutan* injiziert, ergeben *auch vollkommen negative* Reaktionen.

Von einem Tier, das am 19. I. 1921 mit A. Q. geimpft wurde, wird am 4. II. 1921, also *16 Tage p. i.* Impftierhaut und Impftierserum entnommen, mit PS bei 37° 24 Stunden lang zusammengebracht. Das Gemisch wird filtriert, die eine Hälfte des Filtrates unverändert aufgehoben, die andere inaktiviert. Das inaktivierte Filtrat wird auf 48 Stunden mit PS bei 37° Temperatur zusammengebracht. Abermaliges Filtern. Das unverändert aufgehobene erste Filtrat und das zweite werden gleichzeitig zwei normalen Meerschweinchen intradermal, je 0,1 ccm, injiziert. *Das erste Filtrat bewirkt Reaktionen, das zweite keine.*

Versuchsreihe 8. Es werden am 13. I. 1921 von den am 22. X. 1920 mit A. Q. geimpften Tieren (siehe Versuchsreihe 2) bei zweien Impftierhaut und Impftierserum entnommen, also *83 Tage nach der Impfung*. Die von ihnen mit A. Q. gebildete toxische Substanz wird am 14. I. 1921 eingespritzt, und zwar je 0,1 ccm in die Rückenhaut:

1. eines normalen Tieres,
2. eines Tieres, das einmal mit negativen[1]), einmal mit positiven IH + PS- bzw. IS + PS-Extrakten intradermal geimpft wurde,
3. zweier Tiere, die eine Infektion mit A. Q. überstanden hatten.

Die Impfungsergebnisse sind beim *normalen* Tier:
starke Infiltration und Entzündung durch IH + PS und IS + PS-Extrakt.
Reaktionsdauer: *11—12* Tage.

2. Bei dem einmal mit negativen, einmal mit positiven Extrakten intradermal gespritzten Tier:
Infiltration und Entzündung durch IH + PS- und IS + PS-Extrakt.
Reaktionsdauer: *8—9* Tage.

3. Bei den 2 Tieren, die eine A. Q.-Infektion durchgemacht hatten:
Keine länger anhaltende Infiltration und Entzündung. Nach 24 Stunden ist die (wohl nur zum Teil traumatische) Rötung an der Injektionsstelle außerordentlich stark, klingt dann aber ebenso rasch ab wie bei der Impfung eines an sich keine Reaktion gebenden Extraktes in die Rückenhaut eines normalen Tieres. Die Infiltration ist gering und verschwindet rasch (*nach 2—5 Tagen*). Auffallend ist, daß bei beiden Tieren, bei einem davon sehr stark, bei dem anderen schwächer, eine über die ganze Haut des Tieres sich erstreckende Desquamation einsetzt, die mehrere Tage anhält.

Versuchsreihe 9. Einem normalen Tier, das am 26. X. 1920 mit negativen Haut + PS- und Serum + PS-Extrakten intradermal eingespritzt wurde, werden am

[1]) „Negativ" ist ein Extrakt, wenn es keine toxische Substanz enthält, also keine entzündliche Infiltration hervorruft.



6. XI. 1920 positive Extrakte von IH + PS und IS + PS intradermal injiziert (s. Versuchsreihe 2):

I. Impfung: Reaktionsdauer 10—11 Tage.

Am 14. I. 1921 positive Extrakte von IH + PS und IS + PS (s. Vers. 8).

II. Impfung: Reaktionsdauer 8—9 Tage.

Am 1. II. 1921 positive Extrakte von IH + PS und IS + PS (s. Vers. 4).

III. Impfung: Reaktionsdauer 7 Tage.

Am 3. II. 1921 positive Extrakte von IH + PS und IS + PS (s. Vers. 4).

IV. Impfung: Reaktionsdauer 6—7 Tage.

Am 7. II. 1921 positive Extrakte von IH + PS und IS + PS (s. Vers. 8).

V. Impfung: Reaktionsdauer 4—5 Tage.

Tier am 13. II. 1921 an Stallseuche eingegangen.

Einem normalen Tier werden intradermal in die Rückenhaut eingespritzt:

Am 20. XII. 1920 die positiven IH + PS- und IS + PS-Extrakte eines Tieres aus der Versuchsreihe 3.

I. Impfung: Reaktionsdauer 10—14 Tage.

Am 1. II. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 4).

II. Impfung: Reaktionsdauer 7—9 Tage.

Am 3. II. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 4).

III. Impfung: Reaktionsdauer 6—7 Tage.

Am 15. II. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 5).

IV. Impfung: Reaktionsdauer bis zum Tod; Tier am 17. II. an Stallseuche eingegangen.

Einem anderen normalen Tier werden intradermal in die Rückenhaut eingespritzt:

Am 14. I. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 2).

I. Impfung: Reaktionsdauer 11—12 Tage.

Am 1. II. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 4).

II. Impfung: Reaktionsdauer 6—9 Tage.

Am 3. II. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 4).

III. Impfung: Reaktionsdauer 6—7 Tage.

Am 15. II. 1921 positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (s. Vers. 5).

IV. Impfung: Reaktionsdauer 5—6 Tage. (Serum.)

Tier am 27. II. 1921 an Stallseuche eingegangen.

Versuchsreihe 10. 2 Meerschweinchen (s. Vers. 2) werden 83 *Tage p. i.* Impftierhaut und Impftierserum entnommen und IH + PS- und IS + PS-Extrakte hergestellt. Von diesen werden anderen Meerschweinchen je 0,2 ccm *subcutan* injiziert:

1. *(IH + PS)* ia bzw. *(IS + PS)* ia, wieder für 24 Stunden mit PS zusammengebracht, filtriert wieder ia, wieder mit PS digeriert, filtriert. Extrakt 2 normalen Meerschweinchen intradermal einverleibt: Reaktionen negativ.

2. IH + PS- und IS + PS-Extrakt zeigen bei einem normalen Tier als Reaktion entzündliches taubeneigroßes Infiltrat, das nach 20 Tagen resorbiert ist. Die Hautdecke über dem Infiltrat ist nur die ersten 5 Tage nach der Injektion deutlich gerötet. Das Erythem verschwindet dann rasch, so daß nach weiteren 3 Tagen die Haut über dem Infiltrat normal erscheint. Infiltrat derb, niemals fluktuierend.

3. Einem weiteren Tier, dem bereits vor 2 Monaten einmal positive IH + PS- und IS + PS-Extrakte (Reaktionsdauer 10—11 Tage) intradermal eingespritzt wurden (s. Vers. 9).

Reaktion: wie bei dem vorhergehenden Tier, nur die Dauer ist verkürzt auf 17 Tage. Am 7. Tage nach der Injektion Probepunktion, die keinen Eiter ergibt. Darauf Incision durch das ganze Infiltrat. Es ist keinerlei Absceßbildung festzustellen.



Einem Meerschweinchen wird 12 *Tage nach der Impfung* Impftierhaut und Impftierserum entnommen. Extrakte aus ihnen + PS werden einem normalen Tier in der Menge von 0,2 ccm *subcutan* eingespritzt.

Reaktion: kirschgroßes cutan-subcutanes Infiltrat mit geringer entzündlicher Rötung der Haut. Keine Fluktuation. Dauer: 3 Wochen.

0,2 ccm von Extrakten aus IH + PS, *(IH + PS)* ia, IS + PS und *(IS + PS)* ia, die von einem Tiere stammen, dem sie 7 *Tage nach der Impfung* mit A. Q. entnommen wurden, werden einem normalen Meerschwein *subcutan* eingespritzt.

Reaktion: Alle Extrakte erzeugen keinerlei Reaktion. Nur IS + PS bewirkt ein kirschgroßes cutan-subcutanes Infiltrat mit geringem entzündlichem Erythem. Keine Fluktuation. Excision am 12. Tag.

Histologischer Befund: An einer Stelle des Schnittes findet sich eine Nekrose, eine unregelmäßige Höhle mit Detritus und sehr spärlichen Eiterkörperchen in ihrer Wand. Daneben finden sich zahlreiche Fibroblasten, stellenweise schon in narbenähnlicher Anordnung. Spärliche lymphocytäre Elemente. Es folgt dann ein chronisch-entzündliches Gewebe, das sich weit in die Umgebung erstreckt, nach der Cutis zu ziemlich scharf abgesetzt ist und an einer Seite die Muskulatur durchsetzt. Tunica dartos und Muskelfasern sind vielfach degeneriert. In der Umgebung der nekrotischen Höhle liegen viele Capillaren und große unregelmäßig vakuolisierte Zellen. Keine Riesenzellen.

Die *subcutane* Injektion von IH + PS, *(IH + PS)* ia, IS + PS und *(IS + PS)* ia, gewonnen von einem Tier 17 *Tage p. i.*, in ein normales Tier, ergibt als Reaktion: IH + PS und IS + PS erzeugen je ein kirschgroßes subcutanes Infiltrat mit geringem Hauterythem und keiner Fluktuation. Dauer 21—22 Tage.

Kontrollen: *(IH + PS)* ia und *(IS + PS)* ia: negativ.

Ergebnisse.

I. Faßt man die Resultate der *Versuchsreihen I—V* zusammen, so ergeben sich folgende Feststellungen:

1. Der *spezifische Körper* (ich gebrauche diesen Ausdruck und den folgenden „toxische Substanz", um nach keiner Richtung zu präjudizieren), der mit lebenden Pilzsporen (Achorion Quinckeanum) zusammengebracht, die *toxische Substanz* bildet, läßt sich *frühestens* 6 *Tage post inoculationem an der Impfstelle nachweisen.*

2. *Im Blutserum* des geimpften Tieres findet er sich in nachweisbarer Menge 7 *Tage nach der Impfung zum erstenmal.*

3. In der *nichtaffizierten Epidermis* des Impftieres gelingt sein *erstmaliger Nachweis* 8—9 *Tage p. i.*

Zu diesen Hauptresultaten habe ich noch einige sich aus den Versuchen ergebenden Bemerkungen hinzuzufügen:

In den *Versuchsreihen I und II* starben die beiden mit den verschiedenen Epidermis + Sporen- und Serum + Sporen-Mischungen (Epidermis und Serum 6 Tage p. i. entnommen), intradermal geimpften normalen Tiere am 3. Tag nach den Einspritzungen. Die Sektion der Tiere ergibt außer einem etwas sulzig-entzündlichen Ödem des Unterhautzellgewebes nichts Auffallendes. Bei dem folgenden Versuch werden die Extrakte aus der Impfstelle (HH) einem anderen Tier eingespritzt als die beiden anderen Extrakte (IH und IS), um festzustellen, ob die ersteren



die Todesursache darstellen. Das Tier bleibt am Leben, allerdings war es ein besonders kräftiges Exemplar. Danach könnte man annehmen, daß die auffallende Übereinstimmung beim Eingehen der Tiere im Versuch I und II ein Zufall war. Merkwürdig ist es aber dann, daß im Versuch I das normale Tier, das die Extrakte, die 9 Tage p. i. entnommen waren, erhält, am 2. Tage nach der Einspritzung stirbt, beim Versuch II das normale Tier, das die Extrakte, 8 Tage p. i. entnommen, eingespritzt erhält, ebenfalls am 2. Tage nach der Einspritzung eingeht und das normale Tier, das die Extrakte, 10 Tage p. i. entnommen, intradermal einverleibt bekommt, am 1. Tag nach der Einspritzung stirbt. Die Sektion aller dieser Tiere ergibt außer den oben erwähnten Veränderungen des Unterhautzellgewebes nichts. Im Anschluß an eigene Beobachtungen über Todesfälle bei geimpften Tieren hat *Saeves* die entsprechenden Befunde aus der Literatur zusammengestellt. *Bloch* teilt mit, daß Tiere mit großen Herden krank sein können, ein Tier starb ihm am 10. Tag nach der Erstimpfung. Bei anderen mit Achorion Q. geimpften Tieren, die zur Zeit des Höhepunktes der Erkrankung eingingen, fand *Bloch* Drüsen- und Milzschwellung. *Kusunoki* berichtet über mehrere Todesfälle ohne nähere Angaben. Diese Tiere hatten vor der Impfung abgetötete Pilze subcutan erhalten. *Pecori* verlor 3 Tiere, davon 2 bei der dritten, 1 bei der vierten Impfung (Leber- und Milzschwellung). Nach *Pecori* starben meist junge Tiere infolge der Inoculation. *Saeves* selbst sah Todesfälle bei wiederholt geimpften Tieren, ohne daß eine andere Todesursache nachzuweisen war. Sie hatte den Eindruck, daß mehrfach wiederholte Impfungen zu intensiveren Schädigungen des Gesamtorganismus führten, während einmalige gut vertragen wurden. Sie denkt am ehesten an eine Trichophytin-Überlastung des Organismus, bringt sie in Analogie zu den Tuberkulin-Schädigungen und bemerkt noch, daß nach *Abderhaldens* Erfahrungen Injektionen von fremdem Eiweiß zur Kachexie der injizierten Tiere führen, und zwar in der Zeit, in der sich die Abwehrfermente bilden. Nach alledem dürfte es kaum einem Zweifel unterliegen, daß die Todesfälle bei Meerschweinchen und die Impfung mit Achorion Q. (oder anderen Trichophyton-Pilzen) bzw. die intradermale Einverleibung der toxischen Substanz in einem kausalen Zusammenhang stehen. Da die infolge der Impfung auftretende entzündliche Infiltration eine Wirkung der toxischen Substanz ist, besteht m. E. kein qualitativer Unterschied zwischen Impfung mit Pilzen und Einspritzung von toxischer Substanz. Auch in der Quantität der einwirkenden toxischen Substanz kann man mit einer erheblichen Differenz nicht rechnen, da den Versuchstieren sehr zahlreiche Quaddeln gesetzt wurden, so daß ihre Fläche zusammengenommen nicht hinter der bei der Impfung in der gewöhnlichen Weise gesetzten zurückstehen dürfte. Die Wirkung der toxischen Substanz auf den Gesamtorganismus



scheint von ihrer Quantität abhängig zu sein, ferner aber von der Konstitution des Tieres und seinem eventuellen Besitz an spezifischen Abwehrkräften. Die Untersuchung dieser Punkte, wie z. B. die Feststellung einer eventuellen letalen Dosis der toxischen Substanz, mußte aus Sparsamkeitsrücksichten unterbleiben, da das vorhandene Tiermaterial zur Klärung näherliegender Fragen benötigt wurde.

Da bei den Tieren, die in den Versuchen I und II bereits am 3. Tag nach der intradermalen Injektion starben, die injizierten Extrakte von Tieren stammten, denen sie 6 Tage p. i. entnommen worden waren, und die in den gleichen Versuchsreihen am nächsten Tage, also 7 Tage p. i., entnommenen Extrakte von HH schon stark positiv waren, geht man wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß auch hier der spezifische Körper bereits 6 Tage p. i. in nachweisbarer Quantität an der Impfstelle vorhanden war (wie in Versuchsreihe III).

II. Aus dem *Versuche VI* ergibt sich, daß der *spezifische Körper zuerst in der nichtaffizierten Haut des Impftieres, dann erst in seinem Blutserum nachzuweisen ist, wenn man die Impfstelle in den ersten 4 Tagen nach der Impfung in toto excidiert.* Und zwar gelingt dieser Nachweis in der *Impftierhaut* in stark positivem Grade *8 Tage nach der Impfung*, einmal sogar, wenn auch nur schwach, 7 Tage p. i., während zu dem entsprechenden Zeitpunkt die Untersuchung des Blutserums auf den Gehalt an spezifischem Körper negative bis schwach positive Resultate ergibt. Dabei ist es gleichgültig, ob die Impfstelle nach 18 Stunden oder nach 2—4 Tagen extirpiert wird. Untersucht man die geimpften Tiere, bei denen man den Impfbezirk excidiert hat, nach etwa 2 Wochen, so findet man, daß der spezifische Körper sowohl im Blutserum als auch in der nicht mit dem Infektionsstoff in Berührung gekommenen Haut enthalten ist.

Reinokuliert man die schon einmal geimpften Tiere, bei denen die Impfstelle entfernt wurde, ehe klinisch eine Erkrankung festzustellen war, mit Achorion Q., so ist der Krankheitsverlauf geändert: Entweder besteht keine deutliche Inkubation, d. h. die traumatische, durch die Impfung gesetzte Reaktion geht in das Krankheitsbild ohne deutliche Grenze über, oder die Inkubationszeit ist deutlich (um 1—2 Tage) verkürzt. Ebenso ist die Gesamtkrankheitsdauer im Vergleich zu einem gleichzeitig geimpften normalen Tier um mehrere Tage herabgesetzt.

III. *Versuch VII* wurde in der Absicht angestellt, über die Natur des *spezifischen Körpers* etwas Näheres zu erfahren. Zu eingehenden Untersuchungen in dieser Richtung fühle ich mich nicht berufen. Jedenfalls zeigt dieser Versuch, daß der spezifische Körper, den ich in der ersten Mitteilung als *thermostabil* charakterisieren konnte, *kein Ferment* ist. *Durch einmaliges Mischen mit dem Antigen*, also Ach.-Qu.-Pilzen, *wird*



er zur Bildung der toxischen Substanz restlos aufgebraucht. Erhitzt man die entstandene toxische Substanz 60 Minuten lang auf 56°, wodurch sie zerstört wird, so wird der spezifische Körper dadurch nicht wieder frei. Es darf also wohl angenommen werden, daß bei der biologischen Reaktion Antigen-spezifischer Körper eine Verbindung entsteht, aus der durch Erhitzen der thermostabile spezifische Körper nicht wieder isoliert werden kann.

IV. *Versuch VIII* orientiert über *die verschiedenen Ablaufszeiten, welche* die *intradermale Reaktion* gegen die aus Impftierhaut bzw. Blutserum und Ach. Qu. gewonnenen *toxische Substanz bei einem normalen Meerschweinchen*, bei *einem bereits einmal mit toxischer Substanz intradermal geprüften Tier* und bei *2 Tieren zeigt, die eine Infektion mit Ach. Qu. überstanden haben.*

Die Ablaufszeit der Reaktion beträgt bei *normalen Tieren* gegenüber der aus der Impftierhaut gewonnenen toxischen Substanz durchschnittlich *12 Tage* und länger, gegenüber der aus Impftierserum erhaltenen im allgemeinen 1—2 Tage weniger (gelegentlich ist die Reaktionsdauer beim Impftierserum aber auch länger als bei der Impftierhaut).

Bei dem bereits einmal mit der toxischen Substanz behandelten Tier ist die *Dauer der Reaktion auf 8—9 Tage verkürzt.* In zwei anderen Versuchen beträgt die Reaktionsdauer bei der 2. intradermalen Einspritzung der toxischen Substanz *7—9 bzw. 6—9 Tage.* Das stimmt überein mit den Versuchen in der ersten Mitteilung, die zu dem Ergebnis führten, daß durch intradermale Einverleibung der toxischen Substanz eine partielle Immunisierung ohne Überstehen der Ach.-Qu.-Infektion bewirkt wird.

Die beiden Tiere, die eine Ach.-Qu.-Infektion durchgemacht haben, zeigen keine ausgeprägte positive Reaktion, also kein ausgesprochenes, länger bestehendes, entzündliches Infiltrat. Nur eine Rötung an der Injektionsstelle, welche sehr viel stärker ist als die rein traumatische, eine *schnell verschwindende*, nur am *ersten Tage deutliche Infiltration* und eine *an der ganzen Haut einsetzende*, mehrere Tage lang anhaltende *starke Desquamation* deuten an, daß durch die toxische Substanz eine Reaktion in der Haut der Tiere ausgelöst wird. Und zwar scheint diese Reaktion nicht nur die Hautbezirke zu betreffen, die unmittelbar mit der toxischen Substanz in Berührung kommen, sondern *die gesamte Epidermis des allergischen Tieres.*

V. Im *Versuch IX* gelingt es an einer *Anzahl von normalen Tieren durch fortgesetzte intradermale Einverleibung der toxischen Substanz, eine stetig zunehmende Verkürzung der Reaktionsdauer zu erzielen.* Mit anderen Worten: *Durch mehrmalige Applikation der toxischen Substanz ist es möglich, einem normalen Meerschweinchen eine immer größer werdende partielle Immunität ohne Überstehen einer Ach.-Qu.-Infektion zu verleihen.*

Es war beabsichtigt, die toxische Substanz so lange der Epidermis des normalen Tieres zuzuführen bis eine totale Immunität, wenn eine solche überhaupt möglich ist, erreicht wäre. Leider hat mir eine Stallseuche, die viele Tiere dahinraffte, die Beendigung dieser Versuchsreihe unmöglich gemacht. Ich konnte nur 4 Impfungen, bei einem Tier 5, durchführen. Bei letzterem betrug die Reaktionsdauer bei der 5. Impfung 4—5 Tage gegen 10—11 Tage bei der ersten. Vergleicht man damit die Reaktionsdauer gegenüber der toxischen Substanz nach der intradermalen Einspritzung bei 2 Tieren, die eine Ach.-Qu.-Infektion überstanden haben, die 3—5 Tage beträgt und an Intensität nicht viel schwächer ist, so ist es wohl erlaubt zu behaupten, daß man einem normalen Tier durch die intradermale Einverleibung der toxischen Substanz die gleiche Immunität verleihen kann, die ein anderes Tier erst durch das Überstehen der einmaligen Infektion mit Ach. Qu. erwirbt.

VI. Die *Versuchsreihe X* ergibt, daß *die subcutane Einspritzung der toxischen Substanz bei einem normalen Meerschweinchen zur Bildung eines verhältnismäßig großen derben Knotens führt, dessen Hautdecke nur anfangs entzündliche Erscheinungen zeigt.* Makroskopisch ist eine Absceßbildung nicht nachzuweisen. Die Reaktionsdauer beträgt etwa 3 Wochen, die Dauer der Entzündungserscheinungen an der Oberfläche etwa 8 Tage. Die Kontrolleinspritzungen mit Extrakten, die von einem normalen Tier stammen, und mit solchen, die einem allergischen Tier entnommen, aber inaktiviert wurden, ergeben ein vollkommen negatives Resultat. *Histologisch* fand sich in einem am 12. Tage excidierten Infiltrat ein Bild, wie es gelegentlich auch beim Erythema induratum beobachtet werden kann, aber nicht einen für diese Krankheitsform einigermaßen charakteristischen Aufbau.

Die Ergebnisse der subcutanen Injektionen bestätigten im übrigen die bei der intradermalen Einspritzung gefundenen Tatsachen.

Epikrise.

Die in meinen beiden Arbeiten mitgeteilten Tatsachen sind geeignet, unsere Kenntnisse über die Vorgänge, die nach Infektion des Meerschweinchens mit Ach. Qu. eintreten, auf eine sicherere Grundlage zu stellen. Ich glaube mich daher zu einer zusammenfassenden Darstellung unter — wenngleich nicht vollständiger — Berücksichtigung der hierher gehörenden Literatur berechtigt. Es ist selbstverständlich, daß analoge Vorgänge bei anderen Infektionskrankheiten, so besonders bei der Tuberkulose, in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen werden müssen.

Stellt man die bisherigen Ergebnisse der Untersuchungen über die Ach.-Qu.-Infektion beim Meerschweinchen zusammen, so erhalten wir das folgende Bild. (Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Resultate verschiedener Experimentatoren nicht ohne weiteres mit



einander gleichgesetzt werden können, da die verschiedene Virulenz der Pilzstämme in Betracht gezogen werden muß. Sehr groß können aber die hierfür in Frage kommenden Differenzen wohl nicht sein, da der zeitliche Ablauf der Erkrankung in den einzelnen Arbeiten auffallend übereinstimmt.)

1. Tag. Impfung durch Verreiben der lebenden Pilze *auf die erodierte Hautoberfläche. Schon innerhalb der ersten 24 Stunden müssen spezifische Stoffe von der Impfstelle aus resorbiert werden und auf dem Blutwege an die auf sie reagierenden Zellen der gesamten nicht affizierten Epidermis gelangen.* Denn aus meinen Versuchen ergibt sich, daß, trotzdem der Infektionsherd 1—4 Tage nach der Impfung in toto bis zur Subcutis excidiert wird, in der gesamten Epidermis am 9. Tag spezifische Körper vorhanden sind (welche mit Pilzsporen die „toxische Substanz" bilden), die erst später im Blut erscheinen (*Martenstein*).

2. Tag. Klinisch: Traumatische Reaktion auf die Impfung.

3. Tag. Klinisch: Dasselbe oder nichts. *Histologisch*: Keine Scutula. Reichlich Pilze in der Hornschicht, besonders um die Haare und in den Follikeln. Die Epidermis ist etwas ödematös, die Infiltration in der Cutis sehr gering (*Saeves*, S. 167).

4. Tag. Klinisch: Nichts, gelegentlich leichtes Erythem [*Bloch*, S. 49[1])]. *Histologisch*: Über der Epidermis eine wesentlich aus Hornlamellen bestehende Schuppenmasse mit zahlreichen Sporen und Mycelresten. Sporenmassen in den Follikeln. In einem Follikel ein kleines typisches Scutulum, unter diesem in dem intraepithelialen Teil des Follikels Mycelien. Im Gewebe, speziell in der Cutis, keine stärkere reaktive Veränderung (*Saeves*, S. 167).

5.—7. Tag. Klinisch: Erythem, Schuppenbildung, mäßige Infiltration (*Bloch* u. a., so auch *Martenstein*).

6. Tag. Histologisch: Scutulöse Massen an der Oberfläche, Pilze in einzelnen Follikeln bis etwa zur Mitte der Cutis. Sehr geringe Entzündung der Cutis (*Saeves*, S. 167).

7. Tag. Der *spezifische Körper* ist an der *Impfstelle* nachweisbar (*Martenstein*).

8. Tag. Der *spezifische Körper* ist im *Blutserum* nachweisbar (*Martenstein*). Beginn der *positiven Cutireaktion mit Trichophytin* (*Thardshimanjanz*). (Das Scutulum zeigte sich dabei am 6. Tag.)

8.—12. Tag. Klinisch: Ausgeprägte Scutulabildung (Riesenscutulum), starke plattenförmige Infiltration, Druckempfindlichkeit (*Bloch*, S. 50, *Martenstein* 8.—10. Tag).

9. Tag. Der *spezifische Körper* ist in der *nicht erkrankten Epidermis* nachweisbar (*Martenstein*).

[1]) Falls nichts anderes angegeben, beziehen sich diese Angaben auf *Blochs* Abhandlung über die allgemein-pathologische Bedeutung der Dermatomykosen.





10. Tag. Histologisch: Starke scutuläre Massen. Stärkeres Ödem der Cutis, geringeres des Epithels, Pilze in den Follikeln (*Saeves*, S. 167).

11. Tag. Histologisch: Auf der einen Seite der Schnitte ist ein massiges Scutulum abgehoben, an dessen Unterseite wohlerhaltenes Epithel hängt; zwischen Epithel und Scutulum Herde von augenscheinlich leukocytärem Detritus. Weiter folgt dann eine Schuppenmasse mit Pilzen und darunter ebenfalls abgelöstes Epithel mit einer neugebildeten Epithellage darunter. Pilze finden sich nur in den abgelösten Massen. Die darunter liegende Cutis ist mäßig infiltriert, stellenweise epithelfrei, stellenweise von schmalem pilzfreien Epithel bedeckt (*Saeves*, S. 166). Vergleiche hierzu auch die histologischen Befunde von *Hanawa*, (S. 941) an Excisionen vom 7., 9. und 11. Tag nach der Impfung, die, obwohl sie sich auf Impfungen mit Trichophyton gypseum beziehen, im wesentlichen analoge Resultate ergeben.

Die *Cutireaktion* nimmt an Stärke zu, um zur Zeit der Abstoßung der Borkenmassen ihr Maximum zu erreichen (*Bloch* und *Thardshimanjanz*).

Ich will versuchen, die im vorstehenden zusammengefügten Tatsachen so weit zu erörtern, wie es unsere allgemeinen Vorstellungen über Allergie, Inkubationszeit usw. gestatten, bin mir aber, wie ich von vornherein bemerken möchte, bewußt, daß eine solche Erörterung nicht alle in der Literatur vorhandenen Hypothesen oder alle überhaupt vorhandenen Möglichkeiten berücksichtigen kann.

A) Entstehung des spezifischen Körpers und der toxischen Substanz. Gelangen die Ach.-Qu.-Sporen auf die erodierte Haut des Meerschweinchens, so werden jedenfalls schon innerhalb der ersten 18 Stunden (Excisionsresultate!) die Bedingungen erfüllt, die notwendig sind, damit sich die Sensibilisierung der gesamten Epidermis einstellt. Nach der Theorie von *R. Pfeiffer*[1]) kommt diese dadurch zustande, daß das Antigen als spezifischer Reiz eine spezifische Sekretion der Zellen auslöst. Diese möglichst allgemein gehaltene Hypothese der Reizwirkung läßt, soviel ich sehe, für meinen Fall folgende drei Möglichkeiten offen, die z. T. auch von anderer Seite diskutiert worden sind (*Bloch, Hanawa*):

I. Von der Impfstelle aus wird *Antigen* resorbiert und löst in den nicht affizierten Epidermiszellen die Bildung des spezifischen Körpers aus.

II. Der *spezifische Körper* wird an der Inoculationsstelle unmittelbar im Anschluß an die Impfung gebildet, resorbiert und gelangt auf dem Blutwege an die Epidermiszellen.

III. Der *Reiz* ist nur ein *indirekter* und wird, vielleicht auf dem Nervenwege, übermittelt. Eine solche Vermutung wird von *Oshikawa*-

[1]) *Oshikawa - Friedberger*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1922, S. 306.



Friedberger[1]) ausgesprochen; für sie scheint wesentlich die Kürze der Zeit, die sie nach ihren Versuchen für diese Reizwirkung annehmen müssen, maßgebend gewesen zu sein. Ob aber aus diesem Grunde die unseren allgemeinen Vorstellungen doch wohl entsprechenderen Annahmen ad I und II abgelehnt werden müssen, erscheint mir recht zweifelhaft.

ad. I. Man darf wohl annehmen, daß bald, nachdem die Pilze durch die Impfung auf die Epidermis des Meerschweinchens, für das sie pathogen sind, gelangt sind, das *Antigen* frei wird. Dieses Freiwerden müßte sehr rasch eintreten, da — eine Resorption von Antigen aus der Impfstelle vorausgesetzt — diese bald erfolgen muß. Denn excidiert man die Impfstelle nach 18 Stunden in toto, so wird der spezifische Körper in den nicht affizierten Epidermiszellen ebenso gebildet wie bei Fortbestand der Möglichkeit weiterer Antigenresorption. Das resorbierte Antigen müßte also auf dem Blutwege sehr bald nach der Impfung an die Epidermiszellen gelangen, für die es kraft der zwischen ihnen bestehenden Affinität den Anreiz zur Bildung des spezifischen Körpers bildet. Die oben erwähnten Excisionsversuche zeigen, daß dieser Anreiz ein verhältnismäßig kurzdauernder zu sein braucht. Wir wissen, daß Zellen, die einmal einen Anreiz zu einer Funktionsänderung empfangen haben, diese Veränderung festhalten können.

Gegen die Annahme, daß die Resorption des Antigens und seine Verankerung an die Epidermiszellen die Ursache der Bildung des spezifischen Körpers in der ganzen Epidermis ist, scheinen aber folgende Untersuchungsergebnisse zu sprechen. Werden lebende Ach.-Qu.-Pilze einem Meerschweinchen *intracutan, subcutan oder intraperitoneal* einverleibt, so entsteht keine Allergie der Epidermis (*Bloch*, S. 51 und 71, *Kusunoki* u. a.); diese ist also zur Bildung des spezifischen Körpers nicht angeregt worden. Diese Erscheinung läßt, soweit ich sehe, nur zwei Deutungen zu: 1. *Die Resorption des Antigens spielt* bei der Entstehung des spezifischen Körpers *keine Rolle*, d. h. die obige Annahme ist falsch. Es muß also der spezifische Körper von der Inoculationsstelle resorbiert werden. Denn würde bei der nicht epidermidalen Einverleibung der lebenden Pilze ebenfalls Antigen frei, so müßte auch hier eine Resorption in den Blutkreislauf eintreten und das Antigen an die auf ihn mit Bildung des spezifischen Körpers reagierenden Epidermiszellen gelangen. 2. *Nur die Epidermiszellen haben die Fähigkeit*, das speziell auf sie wirkende *Antigen* aus den Pilzen *freizumachen.* Werden die Pilze in andere Gewebe deponiert, so gehen die Pilze zugrunde, werden resorbiert, ohne daß das „spezielle" Antigen seine Wirkung ausüben kann. Bei den biologischen Bedingungen, die in der Epidermis vorhanden sind, und

[1]) *Oshikawa-Friedberger*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., 1922, S. 306.



die von den in allen anderen Geweben abweichen, wäre auch das hypothetisch erklärbar.

ad. II. Will man das letztere nicht annehmen, dann bleibt die Möglichkeit, daß der *spezifische Körper* an der *Inoculationsstelle entsteht*, und zwar in einer so geringen Menge, daß er mit unseren jetzigen Methoden nicht nachweisbar ist. Nach den Resultaten des Excisionsversuches müßte auch diese Bildung des spezifischen Körpers an der Inoculationsstelle und seine Resorption in das Blut sehr rasch vor sich gehen. Ohne im Blute nachgewiesen werden zu können, würde der spezifische Körper an die Epidermiszellen der gesamten Haut gelangen und für die Zellen den Anreiz zur weiteren Neubildung des spezifischen Körpers abgeben. Von einem gewissen Zeitpunkt ab (9. Tag) wäre die Quantität des spezifischen Körpers in der nicht affizierten Epidermis so groß, daß sein Nachweis gelingt. Seine Abgabe an das Blutserum würde dann so reichlich werden, daß er bald darauf auch im Blute festgestellt werden könnte. Läßt man die Impfstelle sich vollkommen ausbilden, so werden von ihr genügende Mengen von spezifischem Körper gebildet (nachweisbar am 7. Tag), um bald im Blute nachgewiesen werden zu können (8. Tag). Es würde demnach der spezifische Körper zum ersten Mal schon innerhalb des ersten Tages in nicht nachweisbarer Menge ins Blut gelangen, die fortgesetzte Resorption des an der Impfstelle gebildeten spezifischen Körpers am 8. Tag seinen Nachweis im Blut ermöglichen und 1(—2) Tage später eine erneute starke Zufuhr aus der gesamten Epidermis ins Blut einsetzen.

Die Annahme, daß die Resorption des spezifischen Körpers das wesentliche ist, gäbe eine zwanglose Erklärung für manche Tatsachen, die sich bei der Antigentheorie weit schwieriger deuten lassen, so z. B. daß an der nicht affizierten Epidermis keine (wahrnehmbare) Reaktion eintritt (Antigentheorie: es müßte gleichzeitig Antigen und spezifischer Körper in den Epidermiszellen reaktionslos nebeneinander bestehen, während an der Impfstelle die gleiche Verbindung intensive Erscheinungen hervorruft), ferner das monatelange Anhalten der Allergie in gleicher Stärke trotz kurzdauernder Antigenzufuhr (nach Excision).

Strikte Beweise für eine der beiden Theorien, die auch sonst schon mehrfach diskutiert worden sind, zu Ungunsten der anderen besitzen wir nicht. Vielleicht ließe er sich durch Versuche, denen folgender Gedankengang zugrunde liegt, erbringen. Wird das Antigen resorbiert, so muß es bald im Blutserum des geimpften Tieres vorhanden sein. Injiziert man eine Menge dieses einige Stunden p. i. entnommenen Serums, die für ein normales Tier nicht tödlich wirkt, einem allergischen Meerschweinchen intravenös, so könnte man sich denken, daß das im injizierten Blut enthaltene Antigen genügt, um aus dem den spezifischen Körper enthaltenden Blut des allergischen Tieres so viel toxische Sub-



stanz freizumachen, daß deutliche Intoxikationserscheinungen bzw. der Tod des Tieres eintreten würde. Enthält das eingespritzte Blut nur den spezifischen Körper, so wird nichts erfolgen, da es sich lediglich um eine Summation der Mengen des spezifischen Körpers handeln würde. Beweisend wäre aber nur ein positiver Ausfall der Versuche, da ein negativer durch ungenügende Antigenmengen verschuldet sein könnte.

B) *Inkubation.* *Saeves* hat durch ihre histologischen Untersuchungen in den ersten Tagen nach der cutanen Impfung nachgewiesen, daß die Pilze sich sehr bald nach der Inokulation vermehren. Sie halten sich dabei in den oberflächlichen Hautschichten, (in der Hornschicht und den intraepithelialen Teilen der Follikel) auf, während die tiefer gelegenen Hautschichten frei von Mycelien sind und überhaupt nur geringe krankhafte Veränderungen zeigen. *Saeves* bemerkt dazu, daß man deshalb von einer Inkubation im Sinne eines „amykotischen Stadiums" nicht sprechen kann. Sie betont aber, daß man trotzdem eine Inkubation im Sinne *von Pirquets* annehmen kann, indem man darunter die Zeit versteht, die vom Augenblick der Inokulation vergeht bis zur klinischen (histologischen nach *Saeves*) Manifestation der durch den gebildeten „spezifischen Körper" bewirkten Reaktion des Organismus. *Saeves* nimmt als Inkubationszeit die Zeit von der Impfung bis zum Einsetzen des intensiven Entzündungsprozesses an, das sich histologisch ganz deutlich markiert (s. auch *Pecori*). Gegen diese Annahme spricht, wie *Saeves* selbst sagt, die Tatsache, daß diesem intensiven Prozeß sowohl klinisch als auch histologisch eine Infiltration und Schuppenbildung vorausgeht. *A. Neisser* hat vor Jahren bei der Lues den Begriff einer *klinischen* (bis zum Auftreten des Primäraffektes) und einer *biologischen* Inkubationszeit (bis zum Eintritt der Immunität gegen eine Reinfektion) aufgestellt, welch letztere bekanntlich erst einige Zeit nach dem Manifestwerden des Primäraffektes auftritt. *Max Jessner*[1]) greift diese Vorstellung in einer größeren Arbeit über Impfungen mit Sporotrichose an Rattenhaut wieder auf. Er hat gefunden, daß solche infizierte Ratten einige Tage, *ehe* die primäre cutane Impfung klinische Symptome bedingt, gegen eine Reinfektion an anderen Hautstellen sich refraktär verhalten. Die biologische Inkubationszeit kann also kürzer oder länger als die klinische sein. Man muß aber, wie sowohl *Max Jessner* als auch *Hans Biberstein* und *Oschinsky*[2]) betonen, bei der biologischen Inkubationszeit die verschiedenen Zeiten unterscheiden, die von der Antigeneinverleibung bis zum Eintritt der verschiedenen biologischen Reaktionen vergehen.

[1]) *Max Jessners* Arbeit aus der hiesigen Klinik erscheint in einem der nächsten Bände dieses Archivs: Experimentelle und histologische Studien über Ratten-Sporotrichose. Vgl. Klin. Wochenschr. 1922, S. 2428.

[2]) *Hans Biberstein* und *Oschinsky:* Versuche über die Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegen Tiersera. Erscheint in diesem Archiv.



Während es sich bei der Lues und Rattenhaut-Sporotrichose um die *„Immunitäts-Inkubationszeit“ (Max Jessner)* handelt, kommt es bei meinen Beobachtungen auf die *„Hautallergie-Inkubationszeit“* an, um ez kurz, wenn auch nicht ganz logisch auszudrücken. Zu verstehen ist darunter der Zeitraum, nach dessen Ablauf die nichtaffizierte Haut des infizierten Tieres auf Zuführung von Antigen mit einer akut entzündlichen Reaktion antwortet. *Jessner* weist schon darauf hin, daß bei der Trichophytie des Meerschweinchens die klinische und die biologische Inkubationszeit fast zusammenfallen. Nach den bisherigen Untersuchungen kann man annehmen, daß die klinische Inkubationszeit der Ach.-Qu.-Infektion sowohl makro-, als auch mikroskopisch um 2 (—3) Tage kürzer ist als die biologische. Da am 7. Tag der spezifische Körper an der Impfstelle nachweisbar ist und so gut wie gleichzeitig die ersten klinischen Erscheinungen (mäßige Infiltration, Erythem, Schuppung) deutlich werden, wäre die klinische Inkubationszeit mit 6 Tagen, die biologische mit 8 (—9) Tagen anzusetzen (am 9. Tag findet sich der spezifische Körper in der ganzen Epidermis, tritt die Acme der Erkrankung (klinisch) ein, sind die histologischen Veränderungen am ausgeprägtesten, wird die Cutireaktion positiv). Die absoluten Zahlen können aus den eingangs erwähnten Gründen bei den verschiedenen Untersuchern schwanken, dagegen scheint die Differenz von 2 (—3) Tagen konstant zu sein. Bei meinen Versuchen an einer ziemlich großen Anzahl von Tieren betrug jedenfalls im klinischen Bild der Ach. Qu.-Infektion der Abstand zwischen den ersten schwachen Krankheitssymptomen und dem ziemlich akut einsetzenden ausgesprochenen Krankheitsbild mit großer Regelmäßigkeit 2 (—3) Tage. Auch die Befunde der anderen Autoren stimmen in dieser Hinsicht auffallend gut überein: *Bloch* gibt an: am 6. (5.—7.) Tag Rötung und Schwellung, mäßige Infiltration an der Impfstelle, am 8.—12. Tag Riesenscutulum, derbe Infiltration, starke Druckempfindlichkeit. *Thardshimanjanz*: am 6. Tag zeigen sich Scutula, am 8. Tag Beginn einer positiven Cutireaktion. *Bloch* und *Massini*: bei den von ihnen vorgenommenen Reinokulationen in den Tagen nach der Erstimpfung ergibt sich, daß die durch den ersten Krankheitsherd bedingte Immunität der gesamten Epidermis am 7.—9. Tage in Erscheinung tritt, jedenfalls aber der Eintritt der Immunität mit der Acme des Krankheitsprozesses zusammenfällt.

Nach den oben bereits erörterten Vorstellungen, die wir uns über die Entstehung des spezifischen Körpers und der toxischen Substanz — wenn auch natürlich nur hypothetisch — bilden konnten, würde die zeitliche Differenz zwischen den ersten klinischen Erscheinungen und dem Auftreten der akutesten Reaktion („Umkehr zur Heilung“) in folgender Weise erklärt werden können. Die relativ unbedeutende *anfäng-*



liche Entzündung wird durch die geringe Menge toxischer Substanz hervorgerufen, welche aus den Pilzen und dem von den Epidermiszellen *der Impfstelle* gebildeten spezifischen Körper entsteht. Erst wenn die *gesamte* (d. h. die nicht infizierte) *Epidermis* die in ihren Zellen gebildeten überschüssigen spezifischen Körper an das Blut abgibt, also 2 (—3) Tage später, kommt es, als Folge der Einwirkung der der Impfstelle in großer Zahl zugeführten spezifischen Körper auf die Pilze, an der Impfstelle zur Bildung großer Mengen toxischer Substanz, die das vollentwickelte Krankheitsbild bewirken. Es ist sehr wahrscheinlich, daß nur die Epidermis der Ort der Bildung des spezifischen Körpers, sein Vorkommen im Blute nur sekundärer Natur ist. Daß der Gehalt des Blutes an spezifischen Körpern kein passagerer ist, sondern lange Zeit nach überstandener Infektion besteht — mir gelang der Nachweis bis 130 Tage nach erfolgter Impfung —, spricht nicht gegen diese Auffassung, sondern kann damit erklärt werden, daß die einmal eingeleitete Bildung des spezifischen Körpers in den Epidermiszellen kontinuierlich weitergeht, so daß immer wieder überschüssige spezifische Körper ins Blut abgestoßen werden.

C) *Heilung der lokalen Entzündung. Bildung einer antitoxischen Substanz.* Das Produkt der Reaktion zwischen spezifischem Körper und Pilzen, also die *toxische Substanz*, verursacht die Krankheitserscheinungen: entzündliche Infiltration. Das Abklingen dieser Erscheinungen, also den Eintritt der Heilung, könnte man sich auf zweierlei Weise vorstellen. Es könnte einmal die Entstehung der toxischen Substanz als einmaliger nichtspezifischer Reiz wirken, der die entzündliche Infiltration herbeiführt. Diese Reizwirkung klingt dann allmählich ab, wie wir es von vielen Hautreizungen verschiedenster Art her kennen. Mit dieser einfachsten Vorstellung über den Ablauf des Prozesses ist der Krankheitsverlauf bei der Erstimpfung gut in Einklang zu bringen, ebenso das Abklingen der Reaktion, die durch die einmalige intradermale Einspritzung von toxischer Substanz bei einem normalen Tier erzeugt wird. Wir haben gesehen, daß die Wirkung der toxischen Substanz am 8.—12. Tag post inocul. deutlich in Erscheinung tritt. Nach 20—22 Tagen ist die Ach.-Qu.-Infektion unter Zurücklassung einer narbenähnlichen Stelle abgeheilt. Der Organismus läßt also den durch die toxische Substanz gesetzten Reiz in etwa 12 Tagen abklingen. Ebensolang ist die durchschnittliche Reaktionsdauer bei den oben erwähnten intradermalen Injektionen bei einem normalen Tier. Aber schon der Verlauf der Reinokulation mit Ach.-Qu. oder das wiederholte Einspritzen toxischer Substanz in die Haut eines normalen Tieres zeigt die Unzulänglichkeit dieser einfachen Hypothese. Sowohl 1. bei der Wiederimpfung, wie 2. bei der Wiedereinspritzung der toxischen Substanz ist der Krankheitsverlauf bzw. die Reaktionsdauer deutlich verkürzt, und da diese Verkürzung bei jeder weiteren Zuführung der toxi-



schen Substanz (sei es 1. oder 2.) immer stärker in Erscheinung tritt, ist man gezwungen, nach einer anderen Erklärung für die Abheilungsvorgänge zu suchen. Die toxische Substanz wirkt eben augenscheinlich nicht als unspezifischer Reiz, sondern als spezifischer, und da jedes Toxin im Organismus die Bildung eines Antitoxins veranlaßt, kann man annehmen, daß durch die toxische Substanz der Organismus bzw. die Epidermis zu einer Abwehrreaktion angeregt wird, also zur *Bildung einer antitoxischen Substanz*, die imstande ist, die durch die toxische Substanz hervorgerufene Reaktion zu paralysieren. Die Dauer dieses Entgiftungsprozesses ist naturgemäß bei der Erstinfektion am längsten, da die toxische Substanz auf einen unvorbereiteten oder fast unvorbereiteten Organismus einwirkt. Mit jeder weiteren Zufuhr an toxischer Substanz steigert sich die Fähigkeit der betroffenen Gewebe, diese zu entgiften. Dies erklärt die immer kürzere Krankheits- bzw. Reaktionsdauer. Ist diese Fähigkeit im höchsten Grade ausgebildet, dann ist die Zeitdauer zwischen Entstehung der toxischen Substanz und ihrer vollständigen Entgiftung so kurz, daß die Reaktionen unter dem Schwellenwert der Beobachtungsmöglichkeit bleiben. Es ist dies der Zustand der *positiven Anergie* (*Hayek*) oder erworbenen *totalen Immunität*. Das Wesentliche dieser Hypothese ist schon mehrfach von anderer Seite (*Pirquet*, *Wolff-Eisner*, *Sahli*, *Bail*, *Fellner*) ausgesprochen worden.

D) *Bemerkungen zur menschlichen Trichophytie.* Wenn auch die Verhältnisse bei der Trichophytieerkrankung des *Menschen* wesentlich schwerer zu übersehen sind als beim Tier, so zeigen die neueren Untersuchungen doch immer mehr eine Übereinstimmung mit den Vorgängen bei der experimentellen Trichophytie des Meerschweinchens, so daß eine Analogisierung wohl gestattet ist. *Bloch* hat die *celluläre Allergie* der menschlichen Epidermis nach überstandener tiefer Trichophytie durch seinen bekannten Transplantationsversuch wahrscheinlich gemacht. *Blumenthal* und *v. Haupt*[1]), nach ihnen *Nathan*[2]) und *Schreus* und *Goehl*[3]) fanden durch Komplementablenkung Antikörper im Blute von Patienten mit tiefer und oberflächlicher Trichophytie. Daß Antikörper bei oberflächlicher Trichophytie nur ausnahmsweise im Blute gefunden wurden, und daß hierbei in den meisten Fällen keine spezifische Überempfindlichkeit mit den gewöhnlichen Reaktionen nachzuweisen war, ist wohl durch die geringe Intensität des Krankheitsprozesses bedingt, braucht aber nicht zu bedeuten, daß die nicht affizierte Epidermis keine Antikörper enthält. In Anlehnung an die bei der Tierinfektion gefundenen Verhältnisse kann man sich vorstellen, daß der vom Krankheitsherd ausgehende Reiz so gering ist, daß weder im Blut, noch in der nicht

---

[1]) *Blumenthal* und *v. Haupt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 2.
[2]) *Nathan*, Dermatol. Wochenschr. 71, 439. 1920.
[3]) *Schreus* und *Gochl*, Dermatol. Zeitschr. 1920, S. 280.



affizierten Epidermis der Nachweis von Antikörpern gelingt. Ist dieser Antikörpergehalt in ausreichendem Maße vorhanden, so entsteht bei hämatogener Aussaat von Pilzsporen (nach den neuesten Anschauungen *Blochs*[1]) auch von Pilztoxinen) *ein Lichen trichophyticus*. In seiner kürzlich erschienenen Arbeit „Zur Pathogenese der Trichophytide" hat *Max Jessner*[2]) die verschiedenen Hypothesen über die Entstehungsmöglichkeit des Lichen trichophyticus so ausführlich besprochen, daß sich für mich ein Eingehen auf diese Frage erübrigt.

Auf eine weitere Besprechung der allergischen Vorgänge bei der menschlichen Trichophytie einzugehen, erscheint mir unzweckmäßig, da diese Verhältnisse noch zu wenig untersucht sind.

Kurz zu erwähnen sind noch die Ergebnisse der *subcutanen Einspritzung* der toxischen Substanz. Sie zeigen, daß diese nicht nur in der Epidermis Reaktionen (entzündliche Infiltration) hervorrufen kann, sondern auch im *Unterhautzellgewebe*. Die toxische Substanz erzeugt hier ein chronisch verlaufendes Infiltrat unter geringer entzündlicher Beteiligung der bedeckenden Hautschicht, berechtigt also zu einem Vergleich mit dem Krankheitsbild des Erythema induratum resp. Erythema nodosum trichophyticum. Da das Unterhautzellgewebe infolge seiner Entwicklungsgeschichte im weiteren Sinne mit zur Haut gezählt werden kann, bleibt es weiteren Versuchsreihen vorbehalten, aufzuklären, ob die interessante Tatsache, daß auch das Unterhautzellgewebe auf die toxische Substanz reagiert, auf diesem Zusammenhang beruht, oder darauf, daß außer der Haut auch andere oder alle Gewebe des Organismus auf sie reagieren.

Es liegt nahe, bei **anderen Infektionskrankheiten** nach den bei der Trichophytie gefundenen, analogen Vorgängen zu suchen. Die Untersuchungen von *Bruno Fellner*[3]) über Hautimmunität und **Tuberkulose** haben Ergebnisse gezeitigt, die zu einem solchen Vergleich geradezu herausfordern. Ehe ich auf *Fellners* Versuche näher eingehe, möchte ich folgendes bemerken. Bei der ungeheuren Ausdehnung der Tuberkulose- bzw. Tuberkulinliteratur ist es hier ganz ausgeschlossen, die verschiedenen älteren und neueren Theorien über die Tuberkulinwirkung auch nur in knappster Form zu erwähnen. Da ich einen Vergleich nur in den gröbsten Umrissen durchführen kann, glaube ich mich mit folgenden möglichst allgemein gehaltenen Ausführungen unter Vermeidung mehr oder weniger präjudizierender Ausdrücke begnügen zu können. Wenn ich mich hierbei speziell an die Darstellung *Sahlis* halte, so geschieht es, weil diese, wie ich glaube, das Verständnis gerade der von mir

[1]) *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **129**.

[2]) *Max Jessner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136**, 416.

[3]) *Bruno Fellner*, Über Hautimmunität und Tuberkulose. Samml. klin. Vorträge von Volkmann 1919, Nr. 779/780.



bei der Trichophytie gefundenen Tatsachen am leichtesten ermöglicht. Das gleiche galt wohl für die Versuche *Fellners*, der ebenfalls die *Sahli*sche Betrachtungsweise seinen Erörterungen zugrunde legt. Nach den Ergebnissen der klinischen und experimentellen Tuberkuloseforschung, wie sie *Sahli*[1]) in seiner Monographie und besonders in seinem „Romvortrag“ niedergelegt hat, läßt sich annehmen, daß das Tuberkulin an sich ungiftig[2]) ist und erst durch einen in der tuberkulin-allergischen Haut befindlichen Körper (spezifisches Lysin nach *Wolff-Eisner*, Chemolysin nach *Sahli*) so verändert wird, daß es eine entzündliche Infiltration hervorruft. Diese toxische Substanz ist von *Eber* als *Tuberkulopyrin* bezeichnet worden. Unter gewissen Bedingungen ist die allergische Haut imstande, dieses Tuberkulopyrin zu entgiften. Wie man sich theoretisch diese Entstehung des Tuberkulopyrins und den Entgiftungsvorgang erklären soll, ist im Rahmen meiner Ausführungen ohne Belang. Bis vor kurzem hat man die *Ehrlich*sche Seitenkettentheorie fast ohne Widerspruch zu dieser Erklärung herangezogen, erst in neuester Zeit hat *Sahli*[3]) unter entschiedener Bekämpfung der *Ehrlich*schen Theorie und unter starker Betonung, daß das Wesentliche bei der Tuberkulinwirkung in kolloidchemischen Prozessen zu suchen ist, eine neue Erklärungsmöglichkeit gegeben. Nach *Sahli* ist die Annahme einer besonderen antitoxischen Substanz (*Friedberger*), die die Entgiftung des Tuberkulopyrins bewirkt, überflüssig, da nach seiner Theorie die Einwirkung einer geringeren Anzahl von Antikörpern auf das tuberkulöse Antigen zur Entstehung des Tuberkulopyrins Anlaß gibt, während die Einwirkung einer größeren Zahl seine Entgiftung herbeiführt. Nach meinen Versuchsergebnissen ist bei der Trichophytie das Entstehen der toxischen Substanz *unabhängig vom Komplement.*

Bruno Fellner hat von der bei Tuberkulösen durch die *Pirquet*sche Impfung mit Alttuberkulin entstehenden Papelsubstanz auf andere Hautstellen desselben und anderer Patienten in verschiedenen Modifikationen übertragen. Ich gebe kurz seine Resultate wieder:

1. „Die passive Übertragung der *Pirquet*schen Papelsubstanzen *allein* auf andere Hautstellen desselben Kranken erzeugt keine oder höchst geringe Hautreaktionen.“

2. „Die Hautreaktionen einer reaktiv wirkenden Tuberkulinkonzentration werden durch gleichzeitige Überimpfung von Papelsubstanzen verstärkt.“

---

[1]) *Sahli,* Über Tuberkulinbehandlung. 4. Aufl. Basel 1913.

[2]) In seiner neuesten Tuberkulinarbeit (Schweiz. med. Wochenschr. 1920) spricht zwar *Sahli* von „einer direkten Giftwirkung des nativen antikörperfreien Tuberkulins“ auf die Gewebe, aber er sondert diese doch von der Giftigkeit des durch Antikörper beeinflußten Tuberkulins.

[3]) *Sahli,* Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50 u. 51.



„Niedrige Tuberkulinkonzentrationen, welche allein keine Reaktion verursachen, werden durch Mitimpfung der eigenen Papelsubstanzen derart sensibilisiert, daß oft starke Reaktionen entstehen." Die in der Papelsubstanz vorhandenen „sensibilisierenden" (besser gesagt: aktivierenden) Stoffe nennt *Fellner Prokutine.*

Fellner versuchte weiter die Tuberkulinempfindlichkeit durch Überimpfen der Papelsubstanz eines stark allergischen auf einen anergischen Menschen[1]) passiv zu übertragen. Papelsubstanz + Alttuberkulin ergab bei den anergischen Patienten meist eine deutlich positive Reaktion, dabei zeigten sich einzelne Patienten auch bei späteren reinen Alttuberkulinimpfungen allergisch. In anderen Fällen war nur die geimpfte Stelle überempfindlich, im letzten Drittel war die „künstliche" Allergie vorübergehend.

In Reagensglasversuchen konnten *Fellner* und *Antler* feststellen, daß zwischen den Zellen der Tuberkulinpapel und Alttuberkulin innige Beziehungen auch in vitro bestehen. Ich kann leider nicht im einzelnen auf diese hochinteressanten Versuche eingehen. Hier sei nur gesagt, daß nach *Fellner* und *Antler* experimentell nachzuweisen ist, daß die aus der Haut stammenden Zellen der Tuberkulinpapel nicht nur imstande sind, Tuberkulin zu aktivieren, sondern auch zu entgiften. Nicht mit Alttuberkulin vorbehandelte Haut ist unwirksam.

Bei durch Monate fortgesetzter Pirquetisierung von Patienten ließ sich feststellen, daß zuerst eine Steigerung der Allergie erfolgte, die dann allmählich abnahm, bis eine (positive) Anergie eintrat. Und zwar reagierten zuerst die wiederholt geimpften Bezirke nicht, während fernerliegende Stellen noch normal reagieren konnten.

Wie kann man sich die Ergebnisse von *Fellner* erklären?

1. Papelsubstanz erzeugt keine oder höchst geringe Reaktion: Die Papelsubstanz ist dadurch entstanden, daß die in den allergischen Hautzellen vorhandenen Antikörper aus dem am Ort der Impfung eingebrachten Tuberkulin Tuberkulopyrin erzeugt haben. Diese toxische Substanz verursacht die spezifische Reaktion, eine entzündliche Infiltration. Man muß annehmen, daß nach Eintritt der Reaktion an der Impfstelle kein oder nur spurenweise Tuberkulopyrin frei ist. Dagegen enthält die Papelsubstanz Tuberkulin aktivierende Stoffe, wobei offengelassen sei, ob diese „Prokutine" nach *Fellner* mit den ursprünglichen die Allergie verursachenden Antikörpern identisch sind. Überträgt man die Papelsubstanz auf andere allergische Hautstellen, so können die in ihr enthaltenen „Prokutine" ebensowenig wie die bereits dort befindlichen Antikörper eine Reaktion verursachen, da kein Tuberkulin, also keine Substanz vorhanden ist, aus der sie das die Reaktion verursachende Tuberkulopyrin erzeugen können.

[1]) Es ist wohl als selbstverständlich vorauszusetzen, daß diese Anergie erst nach wiederholten Tuberkulinimpfungen mit negativem Resultat festgestellt worden ist.



2. Die Reaktion auf eine reaktiv wirkende Alttuberkulinkonzentration wird durch Papelsubstanz verstärkt: Da durch die zugeführte Papelsubstanz außer den lokalen Antikörpern die in der Papelsubstanz enthaltenen Prokutine aus dem eingeimpften Tuberkulin Tuberkulopyrin freimachen können, resultiert eine größere Menge Tuberkulopyrin, also eine stärkere Reaktion.

3. Konzentrationen, die allein keine Reaktion hervorrufen, geben mit Papelsubstanz zusammen positive Reaktionen: Das Verhältnis der an der Impfstelle vorhandenen Antikörper zum eingeimpften Tuberkulin ist derart, daß eine zur sichtbaren Reaktion genügende Menge von Tuberkulopyrin nicht frei wird. Diese kommt erst unter Mitwirkung der mit der Papelsubstanz zugeführten Prokutine zustande.

4. Bei anergischen Patienten ergibt Tuberkulin und Papelsubstanz eine positive Reaktion: Die mit der Papelsubstanz zugeführten Prokutine allein machen aus dem Tuberkulin die zur Reaktion erforderlichen Mengen Tuberkulopyrin frei; dabei sei aber offen gelassen, ob sie durch etwa doch vorhandene geringe Mengen von Antikörpern mehr oder weniger unterstützt werden. Da bei der nun positiven Reaktion an der Haut des Anergischen in der Papelsubstanz wieder Prokutine vorhanden sind, könnte man nach analogen Vorgängen annehmen, daß dieser Anreiz zur weiteren Prokutinbildung genügt, die je nach der Fähigkeit des Organismus einen mehr oder weniger hohen Grad erreicht, wodurch sich die *Fellner*schen Beobachtungen über die allgemeine oder lokale Allergie der einmal mit Papelsubstanz geimpften anergischen Menschen erklären würden.

Die *Fellner*schen Versuche ergeben in Übereinstimmung mit den eingangs gemachten Ausführungen, daß in den Hautzellen der Tuberkulinallergischen ein spezifischer Körper vorhanden ist, der in Verbindung mit Alttuberkulin eine toxische Substanz (Tuberkulopyrin) entstehen läßt, die bei weiterer Einwirkung in eine ungiftige umgewandelt wird. Die allergische Haut ist imstande, diese Körper unter der Einwirkung von Alttuberkulin rasch zu produzieren (Prokutine). Schon *Fellner* hebt die Analogie mit der Trichophytie hervor, sich dabei auf *Blochs* bekannten Transplantationsversuch stützend: bei beiden Erkrankungen die *hervorragende Bedeutung der Haut als Antikörperbildner*, bei beiden das Bestehen einer *cellulären Immunität*. Meine Untersuchungen lassen die Analogie zwischen der Einwirkung von Tuberkulin bzw. Pilzsporen auf allergische Haut Tuberkulöser bzw. an Trichophytie Erkrankter noch deutlicher hervortreten. Da durch die Untersuchungen von Antiserum auf Alttuberkulin, wie sie *Wassermann* und *Bruck*, *Wolff-Eisner*, *Strauss* und *Weil*, *Cohn*, *Czaska*, *Friedberger* und *Mita* ausgeführt haben, der Antikörper auch im Blutserum Tuberkulöser nachgewiesen worden ist, läßt sich bei der Tuberkulose und Tricho-



phytie in den wesentlichen Vorgängen folgende weitgehende Ähnlichkeit dartun:

Bei beiden Infektionskrankheiten besteht keine unmittelbare Reaktionsfähigkeit des Antigens mit dem Antikörper nicht enthaltenden Serum oder der nicht allergischen Haut. Bei beiden enthält das Serum des allergischen Organismus bzw. die allergische Haut einen *spezifischen Körper* (Tuberkulose: Chemolysin *Sahli* usw.), der mit dem Antigen eine *toxische Substanz* (Tuberkulose: Tuberkulopyrin *Eber*) bildet. Die toxische Substanz führt zu entzündlicher Infiltration (Tuberkulose: Papelsubstanz). Diese muß bei beiden Krankheiten den entsprechenden spezifischen Körper enthalten, da sie bei *normalen Tieren* (Trichophytie) bzw. bei *anergischen Menschen* (Tuberkulose) eine Allergie hervorrufen kann.

Ich habe mich damit begnügt, diesen Vergleich nur in großen Umrissen durchzuführen. Sicherlich lassen sich Analogien auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten finden. Das Vorstehende dürfte aber genügen, um — immer wieder — zu zeigen, daß die Erkennung der bei der Trichophytie auftretenden Allergie-Erscheinungen nicht nur für diese Infektionskrankheit von besonderem Interesse, sondern auch für die Kenntnis der Allergie bzw. der Immunität überhaupt wichtig ist.

Zusammenfassung.

1. Bei einem erstmalig mit Achorion Quinckeanum infizierten Meerschweinchen ist der *spezifische Körper* (der mit lebenden Pilzsporen die toxische Substanz bildet) *frühestens* nachzuweisen:

an der Impfstelle nach Ablauf *von 6 Tagen*,

im *Blutserum* nach Ablauf von *7 Tagen*,

in der *nichtaffizierten Epidermis* nach Ablauf von *8—9 Tagen*.

2. Wird die *Impfstelle* in den ersten Tagen nach der Impfung (nach 1—4 Tagen) *in toto excidiert*, so ist der *spezifische Körper zuerst in der nichtaffizierten Epidermis* (*nach 8 Tagen*), dann erst im Blutserum nachzuweisen.

3. Der *spezifische Körper* wird durch einmaliges Zusammenbringen mit Pilzsporen *restlos zur Bildung der toxischen Substanz aufgebraucht.* Durch Erhitzen der thermolabilen toxischen Substanz kann der thermostabile spezifische Körper nicht wieder isoliert werden.

4. Die *Ablaufszeit der Reaktion* der einem *normalen* Meerschweinchen *intradermalen* injizierten *toxischen Substanz* entspricht der Zeit, die bei einem mit Achorion Quinckeanum infizierten Tier vom Eintritt der Acme bis zur narbenähnlichen Abheilung verstreicht. *Je öfter* die Einverleibung der *toxischen Substanz* wiederholt wird, um so *kürzer ist die Reaktionsdauer.* Bei Tieren, die eine Achorion Quinckeanum-Infektion durchgemacht haben, ist die Reaktion nur angedeutet.



5. Durch *mehrmalig wiederholte intradermale Impfung mit der toxischen Substanz* ist es möglich, einem *normalen* Meerschweinchen eine *immer größer werdende partielle Immunität zu verleihen*.

6. Durch *subcutane Injektionen* mit der toxischen Substanz läßt sich nachweisen, daß diese außer in der Epidermis auch im *Unterhautzellgewebe Reaktionen* hervorruft. Sie erzeugt hier ein chronisch verlaufendes Infiltrat unter geringer entzündlicher Beteiligung der bedeckenden Haut, das nach etwa 3 Wochen verschwunden ist.

Im Anschluß an diese Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Literatur wird versucht, eine weitere Klärung der Vorgänge herbeizuführen, die nach erfolgter Infektion des Meerschweinchens mit Achorion Quinckeanum eintreten und ein Vergleich mit analogen Befunden bei der Tuberkulose angestellt.



Über Onychomykosis oidiomycetica.

Von
Dr. Robert Guggenheim.

(Aus der Universitäts-Hautklinik der Charité, Berlin [Direktor: Prof. Dr. *Arndt*].)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. September 1922.)

Es ist längst bekannt, daß verschiedene Trichophyton- und Achorionarten Nagelerkrankungen hervorrufen können. Von *Brünauer* wurde kürzlich das Epidermophyton inguinale, der Erreger des Ekzema marginatum, als ein auch für die Nägel pathogener Fadenpilz beschrieben Blastomyceten bei Nagelerkrankungen wurden schon von verschiedenen Autoren nachgewiesen, so von *Dübendorfer*, *Selenew* und *Bourgeois* Allerdings weist *Stäheli* in einer Arbeit über Dermatitis pustulosa oidiomycetica nach, daß es sich in den *Bourgeois*schen Fällen nicht um Hefepilze, sondern um Oidiomyceten gehandelt habe, da zwar die jungen Kulturen keine Fadenbildung aufwiesen, wohl aber die 6—8 Wochen alten. Auch die von *Dübendorfer* und *Selenew* beschriebenen Fälle sind aller Wahrscheinlichkeit nach, wie aus den Nachuntersuchungen von *Frei* hervorgeht, als Oidiomyceten anzusprechen. *Kummer*, *Pellier*, *Frobes* und *Frei* stellten einwandfrei Oidiomyceten bei Nagelerkrankungen fest. *Frei* beschreibt in seiner ausführlichen Arbeit eine im Verlaufe einer Salvarsandermatitis aufgetretene Soormykose, wobei er mit einiger Wahrscheinlichkeit annimmt, daß die Pilze sich erst auf den pathologisch veränderten Nägeln angesiedelt haben.

An der Universitäts-Hautpoliklinik der Charité hatten wir Gelegenheit, eine Nagelerkrankung zu beobachten, bei der histologisch und kulturell Oidiomyceten nachgewiesen wurden. Wegen des langen Bestehens der Erkrankung konnte allerding snicht mit Bestimmtheit nachgewiesen werden, ob den Oidiomyceten ätiologische Bedeutung zukommt oder ob sie sich nur in einem krankhaft verändertem Gewebe angesiedelt haben. Immerhin sprechen positive, weiter unten näher beschriebene Impfversuche auf Krallen von Meerschweinchen dafür, daß die genannten Oidiomyceten auf gesundem Nagelgewebe Veränderungen hervor-



rufen können, die den in dem erwähnten Krankheitsfall beschriebenen ähneln[1]).

Krankengeschichte: 50jährige Hausfrau, früher keine nennenswerte Krankheit durchgemacht. Anfangs 1914 Nagelveränderungen am rechten Daumenrande, die sich im Laufe der letzten Jahre auf alle Nägel beider Hände erstreckten. Das Nagelbett des rechten Fingers eiterte vor 6 Jahren; der betreffende Nagel wurde operativ entfernt, es bildete sich aber ein neuer, der dieselben Veränderungen zeigte wie der alte. — Allgemeinstatus: o. B. — Lokalisation: Alle Nägel der Hände weisen starke Veränderungen auf. (Siehe Bild 1.) Sie haben den Glanz verloren, weisen auf ihrer Oberfläche zahlreiche Unebenheiten und Rhagaden auf. Der Rand ist unregelmäßig ausgezackt, die Wölbung verschwunden. Der Nagel-



Abb. 1. Seit 8 Jahren bestehende Nagelerkrankung.

wall ist verdickt. Die Nagelplatten sind unregelmäßig verdickt, etwas vom Nagelbett abgehoben, doch ist letzteres mit der Platte durch derbe, bröckelige Ausläufer verbunden. Die Nagelphalangen aller Finger sind leicht gerötet, auf Druck etwas empfindlich, leicht angeschwollen.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung von abgefeilten Nagelpartien finden sich vereinzelte Mycelfäden und ganz wenige hefepilzartige Körperchen. Es wurden *Kulturen* angelegt, die von acht verschiedenen Nägeln positiv ausfielen, überall, und in Intervallen von 3 und 6 Monaten wiederholt, dieselben Formen zeigten. Die mikroskopische Untersu-

[1]) Die Untersuchungen aus dem *Wassermann*schen Institut über die Beziehungen des Saprophytismus zum Parasitismus dürften uns vielleicht in den nächsten Jahren nähere Aufklärung bringen, ob ein in einem krankhaft veränderten Gewebe gefundener Pilz als Krankheitserreger anzusprechen ist oder nicht.

chung der Kulturen ergab, daß es sich um Oidiomyceten handelte, und zwar um eine Form mit *großen, Gelatine vergärenden Hefezellen.*

Während in den Nägeln die Mycelformen überwogen, sind in den Kulturen in den ersten 4 Wochen überhaupt nur Hefezellen zu sehen rundliche Gebilde, die im Reifestadium einen Durchmesser von 12 μ besitzen, einen doppelt konturierten Rand zeigen und im Innern ein großes, kernähnliches Gebilde aufweisen. Die Mycelfäden nehmen mit dem Alter der Kulturen an Zahl zu; sie sind septiert, enthalten zahlreiche Granula.

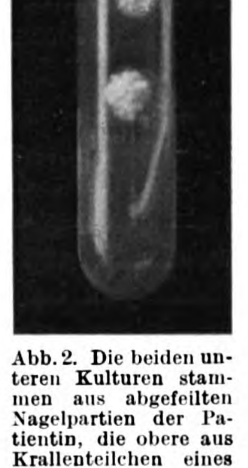


Abb. 2. Die beiden unteren Kulturen stammen aus abgefeilten Nagelpartien der Patientin, die obere aus Krallenteilchen eines Kaninchens, dessen Krallen mit Oidiomyceten geimpft waren.

Die *Reinzüchtung* der Oidiomyceten bot keine großen Schwierigkeiten. Sie gediehen am besten auf Maltoseagar bei Brutschranktemperatur, und zwar zeigten sich dort nach ca. 10 Tagen graubräunliche, glatte, glänzende, runde Erhebungen, die in ca. 4 Wochen die Größe eines Pfennigstückes besaßen. Nach weiteren 2 Wochen sahen die Kulturen silberweiß bestäubt aus (s. Abb. 2), um in den folgenden Wochen wieder einen graubräunlichen Farbenton anzunehmen. Auf Bierwürzeagar gediehen die Kulturen nicht. Auf Ragitagar waren die Kulturen denen auf Maltoseagar ähnlich, wuchsen nur etwas langsamer. Auf Gelatine trat starke Verflüssigung ein, dem Stich entlang traten feine Verzweigungen auf. In Fleischwasserbouillon bildete sich ein grauer Bodensatz; es trat keine diffuse Trübung der Kulturflüssigkeit ein. Wurde die Bouillon mit Paraffin überschichtet, so wuchsen die Oidiomyceten nicht. In Traubenzucker trat starke Vergärung ein. Alle Kulturen entwickelten nach 2—3 Monaten einen hefeartigen Geruch.

Therapeutisch waren die Pilze in den Nägeln trotz Anwendung aller antiparasitären Mittel nicht zum Verschwinden zu bringen, so daß die Patientin Exstirpation sämtlicher erkrankten Nägel und darauf folgende Lokalbehandlung des Nagelbettes mit antiparasitären Einpinselungen vorgeschlagen wurde.

Die *Tierversuche* wurden mit Kulturmaterial vorgenommen. Überimpfungen auf Schleimhäute von Kaninchen und Meerschweinchen ergaben negative Resultate, während in einem Falle Überimpfungen auf Krallen eines Meerschweinchens positives Ergebnis zeigten, insofern als 14 Tage nach Inokulation von Kulturmaterial auf die den menschlichen Nägeln entsprechenden Gebilde einige grauschwärzliche Einkerbungen und Einrisse sich zeigten, die sich langsam vergrößerten. Mikroskopisch konnten zwar hier keine Soorpilze nachgewiesen werden, jedoch waren

die von den betreffenden Nagelpartien angelegten Kulturen positiv, indem sich in ihnen die ursprünglichen Soorpilze vorfanden. (Auf Abb. 2 stammt die oberste Kultur aus abgefeilten Partikelchen dieser Kralle während die beiden unteren Kulturen aus Nagelmaterial der Patientin stammen.) Von den subcutan, intraperitoneal und intravenös geimpften Versuchstieren gingen die intravenös geimpften Meerschweinchen 10 Tage nach der Impfung zugrunde und zeigten folgende makroskopischen Veränderungen: An dem Peritoneum, den Nieren und dem Herzen fand sich eine Aussaat von miliaren und submiliaren Knötchen. Die Nieren waren vergrößert. Die Nierenrinde war durchsetzt von miliaren Abscessen; vereinzelte Abscesse fanden sich auch im Rückenmark, ebenso im Peri-, Myo- und Endokard. Mikroskopisch zeigten die Veränderungen an den verschiedenen Organen im großen und ganzen den gleichen Aufbau. Es handelte sich um Abscesse, welche von zahlreichen grampositiven Hefezellen und Mycelformen durchsetzt waren. An denjenigen Herden, welche sich in der Nähe der Gefäße befanden, zeigten sich überwiegend Hefezellen, während in den weiter entfernt liegenden mehr die Mycelien in den Vordergrund traten.

Preßsaft von Niere und Herz, auf Maltoseagar überimpft, ließ die oben beschriebenen Kulturen gedeihen.

*Pirquet*sche Reaktionen mit Oidiomycin, einem Preßsaft von Aufschwemmungen abgetöteter Oidiomyceten, waren bei der Patientin negativ, woraus mit einiger Wahrscheinlichkeit zu entnehmen ist, daß trotz des langen Bestehens der Oidiomykose in den Nägeln keine Abwehrkräfte gegen Oidiomyceten im Körper vorhanden sind. Wie das Oidiomycin bei Trichophytie, Favus und Eczema marginatum wirkt, soll an anderer Stelle beschrieben werden.

Zusammenfassung.

In den seit 8 Jahren erkrankten Fingernägeln einer 50jährigen Hausfrau wurde eine Form von Oidiomyceten mit relativ großen Hefezellen nachgewiesen.

Die Anamnese spricht mit Wahrscheinlichkeit dafür, daß den beschriebenen Pilzen ätiologische Bedeutung an dem Zustandekommen des Krankheitsbildes zukommt.

Es gelang, durch Überimpfen der Oidiomyceten auf Krallen von Meerschweinchen ein ähnliches Krankheitsbild zu erzeugen.

Intravenös geimpfte Versuchstiere gingen nach einigen Tagen zugrunde und zeigten stark hervortretende Veränderungen am Peritoneum, den Nieren und dem Herzen, woselbst auch die grampositiven Oidiomyceten histologisch nachgewiesen wurden.

[1]) Die Schnitte wurden in dankenswerter Weise von Herrn Dr. *F. Jakoby* angefertigt.



Das Fehlen von allergischen Erscheinungen bei der genannten Patientin macht es wahrscheinlich, daß der Körper keine oder nur wenige Abwehrstoffe gegen die Oidiomyceten gebildet hat.

Literatur.

Brünauer, Dermatol. Zeitschr. **35**, H. 3. 1921. — *Dübendorfer*, Dermatol. Zentralbl. 1904. — *Selenew*, Ikonogr. Dermatol. 1906, Tab. 23—25. — *Heller*, Die Krankheiten der Nägel. Berlin 1900. — *Bourgeois*, Dermat. Zeitschr. 1915, S. 411. — *Kummer*, Dermatol. Wochenschr. **70**, 109. 1920. — *Pellier*, Annl. de dermatol. et de syphiligr. 1912, S. 563. — *Stäheli*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **134**. 1921. — *Frei*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **129**, 404. — *Buschke*, in Mrazeks Handbuch der Hautkr. **4**. — *Plaut*, Die Hyphonpilze oder Eumyceten, Handb. d. pathog. Mikroskopie. — *Kaufmann-Wolf*, Dermatol. Zeitschr 1915, S. 22. — *Kolle* und *Hetsch*, Exp. Bakteriol. u. Infektionskrankh. 5. Aufl. — *Katsuni Kojima*, Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 5. — *Heller*, Die Krankheiten der Nägel. Berlin 1900. — *Lindner*, Mikroskopische Betriebskontrolle in dem Gärungsgewerbe. Berlin 1909. — *Miescher*, Dermatol. Wochenschr. 1922.



Jodempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformis[1]).

Von

Dr. **Rudolf Spitzer.**

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Breslau) Direktor: Geh.-Rat Prof. *Jadassohn*].)

(Eingegangen am 7. September 1922.)

Jadassohn hat im Jahre 1912 bei Gelegenheit einer Krankenvorstellung darauf aufmerksam gemacht, daß bei D. h. nicht nur durch interne JK-Darreichung (selbst von $^1/_3$ g pro die) eine sehr starke Exacerbation der (erythematösen) Efflorescenzen zustande kam, sondern auch auf externe Applikation von JK-Vaseline (nicht aber von JK-Lanolin oder -Jodtinktur). Er erwähnte, daß die eigentümliche Jodempfindlichkeit mancher an D. h. leidender Patienten ein gewisses Licht auf die Ätiologie dieser Krankheit werfen könne.

Im Jahre 1915 kam *Jadassohn* etwas eingehender auf diese Frage zurück. Er betonte, daß die Überempfindlichkeit gegen Jod, die sich gegen die interne und externe Applikation äußern könne, eine zwar keineswegs regelmäßige, aber anscheinend nicht seltene Eigenschaft bei Patienten mit D. h. sei. Die Jodempfindlichkeit war bei dem einen der beiden vorgestellten Pat. wechselnd. Man könnte wohl sagen, daß JK einen kurzdauernden Anfall von D. h. auslöste, und zwar, wie sich in beiden Fällen zeigte, auch in der Latenzzeit. *Jadassohn* machte auf die Analogie mit der Jodempfindlichkeit bei tuberöser Lepra aufmerksam. Er betonte ferner, daß die bei diesen Fällen nachgewiesene Empfindlichkeit zugleich gegen interne und externe Applikation seiner Anschauung entspräche, daß toxische Dermatosen der verschiedensten Art durch unmittelbare Einwirkung der schädigenden Stoffe auf die Hautelemente zustande kommen, sowohl wenn diese von außen als wenn sie hämatogen in die Haut gelangen. Daß bei Applikation von JK-Vaseline die Reizung zustande komme, nicht aber bei Lanolin, wurde von *Jadassohn* früher auf Grund der Versuche von *Hirschfeld* und *Pollio* an der Berner Klinik auf prinzipielle Differenzen zurückgeführt. Aber nach den damals schon vorliegenden Ergebnissen *Zwicks* an der gleichen Klinik mußte *Jadassohn* die Differenzen in bezug auf das Freiwerden

[1]) D. h.



des Jods in Vaseline und Lanolin doch nur als quantitativ bezeichnen, wie auch die an den vorgestellten Patienten vorgenommenen Versuche bewiesen.

Die Beobachtungen, die *Jadassohn* in Bern über die Jodempfindlichkeit der Pat. mit D. h. machen konnte, sind in einer Arbeit zusammengestellt, welche Frl. *Eliascheff* über klinische Beobachtungen bei D. h. mit Benutzung einer Berner Dissertation angefertigt hat. Diese bisher aus äußeren Gründen nicht veröffentlichte Arbeit soll in den *Acta dermatologica* erscheinen.

In ihr ist auch die Literatur über die Jodwirkung bei D. h. genauer besprochen. Es ergab sich, daß die eigentümliche Jodempfindlichkeit schon einer Anzahl speziell französischer Autoren aufgefallen war; dagegen ist die lokal provozierende Wirkung externer Applikation bis zu *Jadassohns* Versuchen anscheinend unbekannt gewesen.

Ich habe es auf Wunsch von Prof. *Jadassohn* unternommen, die D. h.-Fälle der Breslauer Klinik, die in den letzten Jahren auf Jodempfindlichkeit untersucht werden konnten, zusammenzustellen und zugleich das wenige aus der Literatur nachzutragen, was mir außer dem von *Eliascheff* Aufgefundenen bekannt geworden ist. Ich beginne mit diesen Literaturnotizen:

Hartzell sah u. a. nach JK einen neuen Schub auftreten; *Fox, Bechet* und *Grintschar* sahen Verschlimmerung (der letztere unter der Form eines Erythema urticatum). *Hildebrandt* beobachtete an der Jenenser Klinik folgenden sehr interessanten Fall: Eine Pat. bekam wegen Schnupfens ein Jodpräparat und erkrankte danach an einer ganz der D. h. gleichenden Eruption, welche trotz sofortigen Aussetzens des Jods noch jahrelang bestand. *Hildebrandt* nimmt daraufhin an, daß „das Jod die bis dahin latente Dermatose aufflackern ließ" — ganz ähnlich wie *Danlos* in einem von *Eliascheff* zitierten Fall.

Eingehender hat sich seither *Nägeli* ebenfalls an dem Material der Berner Klinik mit der Frage der Jodempfindlichkeit bei D. h. beschäftigt. Seine Beobachtungen sind in Versammlungsberichten veröffentlicht worden. Im Jahre 1921 berichtete er, daß die Dermatose bei einem Pat. nach 2 monatlicher Latenz durch 0,5—1,0 JK ausgelöst wurde. Es gelinge leichter durch interne als durch externe Applikation die Überempfindlichkeit nachzuweisen. Von 17 Pat. waren 5 überempfindlich gegen beide Applikationsweisen, 3 nur auf innerliche. *Nägeli* glaubt, daß die JK-Überempfindlichkeit sich mit der Abheilung der D. h. verliere; nur bei einem Pat. trat nach 2 Jahre bestehender Symptomlosigkeit auf interne Verabreichung ein flüchtiges Exanthem auf. „Vielleicht — so schließt *Nägeli* — gelingt es, diese Überempfindlichkeit therapeutisch zu verwerten", was auch *Jadassohn* schon immer erhofft, aber nie hatte erweisen können. In einem zweiten Bericht (1922) betont *Nägeli*, daß er durch die Administration von JK *regelmäßig* Blaseneruptionen bei D. h. hat auslösen können. Es handele sich nur um eine Dosierungsfrage; auch bei Salben-Applikation könne man häufig durch stärkere Konzentration des JK Blasen erzeugen (— 50 proz. Salben). Wie *Jadassohn-Zwick* (s. o.) hat auch *Nägeli* im Gegensatz zu der von *Hirschfeld* und *Pollio* vertretenen Ansicht durch JK-Lanolin Blasenbildung hervorgerufen; er bestätigt also die von *Zwick* nachgewiesene augenscheinlich nur quantitative Differenz des Freiwerdens von Jod aus Vaseline und Lanolin.



Ich komme nunmehr zu meinen hiesigen Erfahrungen. In 2 Fällen wurde die Jodempfindlichkeit bei unseren D. h.-Patienten zufällig beobachtet: einmal bei einer Frau mit einer im Puerperium entstandenen D. h., welche wegen einer Bronchitis in der medizinischen Klinik JK erhielt und darauf mit einem außerordentlich schweren und ausgedehnten Blasenschub reagierte. Ein Pat. gab an, daß er zweimal eine Verschlimmerung seines Leidens nach Jod-Glidine, also einem organischen Jodpräparat, beobachtet habe.

Unsere anderen Pat. wurden auf ihre Jodempfindlichkeit von uns geprüft und zwar 1. intern mit verschiedenen Dosen JK (s. u.); 2. extern; wir bedienten uns hierfür der gleichen Methode wie *Hirschfeld* und *Pollio*, vor allem einer 10—20% JK enthaltenden gelben Vaseline; in einigen Fällen, in welchen damit Reaktionen nicht zu erzielen waren, waren auch Jodkali-Laneps, -Naftalan, -Lovan, -Vaseline alb. unwirksam. Hingegen gab in einem Falle 20% JK-Laneps positive, im selben Falle 20% JK-Naftalan in mehrfachen Versuchen unter den gleichen Bedingungen negative Resultate. Die Salbe wurde in mäßig dicker Schicht aufgetragen, mit Billrothbatist und Bindenverband abgedeckt und 24—36 Stunden belassen. Mastisolverband bewährte sich nicht, da dabei in einem Falle wiederholt unter der Einwirkung des Mastisols eine Reizung entstand, welche, wie anscheinend auch andere Reizwirkungen bei den Kranken, durchaus herpetiformen Charakter annahm. Kontrollen mit der Salbengrundlage und Billrothbatist ergaben immer (außer bei zu starker Druckanwendung) negative Resultate.

Als *positives* Ergebnis wurde nach *peroraler* Anwendung das schubweise Auftreten neuer Blasen gebucht; das Erscheinen lediglich von Erythemflecken sahen wir in unserem Material niemals. Die Blasen waren meist von derselben Form und Größe wie die gleichzeitig oder zuvor bei dem betreffenden Pat. vorhandenen spontanen Blasen. Nur in einem Falle war der provozierte Schub ganz auffallend großblasig im Verhältnis zu den spontan entstandenen Efflorescenzen. Der Erfolg trat in unseren Fällen nach einmaliger Anwendung im Laufe der ersten oder zweiten 24 Stunden auf. In sämtlichen positiven Fällen erwies sich 1 g als genügend; wurde hiermit nichts erzielt, so waren auch wochenlange Gaben von 2 und 3 g JK pro Tag ohne Ergebnis (höhere Dosen haben wir nicht verwendet). Hingegen war die untere Grenze bei den verschiedenen Fällen nicht gleich. Von den positiv reagierenden Fällen war je ein Fall noch mit 0,5 g, 0,1 g, 0,03 g; ja einer sogar mit 0,001 zu provozieren.

In diesem letzten Falle (K. T.) gelang eine *Gewöhnung* an die innere Joddarreichung. Es ist diese Tatsache von einer gewissen prinzipiellen Bedeutung. Läßt nämlich die gleichartige Reaktion der D. h.-Kranken auf JK und auf die unbekannte Noxe der Krankheit auf eine Art von



biologischer Gruppenreaktion schließen, so läßt vielleicht die Gewöhnung an das eine Gift — in diesem Falle das JK — auch eine solche an das Krankheitsgift und damit einen, wenn vielleicht auch nur vorübergehenden, günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit erhoffen. In diesem Sinne könnte die Gewöhnung an Jodkali eine therapeutische Bedeutung gewinnen (s. o.). Es war aber vorerst zu beweisen, daß eine *Jodkaligewöhnung* überhaupt zu erreichen ist, was *Jadassohn* verschiedentlich nicht gelungen war.

Pat. K. T. reagierte auf 1,0 Jodkali innerlich mit einem sehr starken Blasenschub; auch nach allmählicher Verminderung der Dosis bis 1 mg war die noch am selben Tage auftretende Reaktion jedesmal sehr beträchtlich. Erst die danach eingeleiteten Versuche mit 0,01 mg verliefen reaktionslos, und es gelang schließlich mit langsamer Erhöhung der Dosis (jeweilig um Bruchteile eines Milligramms) bis 1, ja bis 1,5 mg Jodkali zu steigen, ohne daß irgendeine Reaktion eintrat, während Pat. zuvor nach einem Milligramm eine sehr starke Provokation aufgewiesen hatte. Während der Jodmedikation traten keinerlei Krankheitserscheinungen auf. Leider entzog sich der Patient weiterer Beobachtung und Behandlung.

Diese Beobachtung entspricht etwa der von *Jadassohn* früher erwähnten Tatsache, daß man bei einzelnen Menschen durch ganz allmähliche Steigerung der Dosen — von den kleinsten bis zu sehr großen — den Jodismus vermeiden kann, die dann später gegen eine erstmalig wieder gegebene große Dosis sofort mit Jodismus reagieren. Das letztere haben wir bei unseren D. h.-Fällen nicht versucht. Die andere von *Jadassohn* an der gleichen Stelle angeführte Erfahrung, daß nach einmaligem kräftigen Jodismus Jodkali von demselben Pat. anstandslos vertragen wurde, hat in unseren D. h.-Fällen, wie aus dem obigen hervorgeht, noch keine Analogie gefunden.

Nebenbei sei bemerkt, daß in einem Falle die provozierten *Blasen* auf *Jod* untersucht wurden; der Nachweis gelang in den nach 2,0 g Jodkali, nicht aber in den nach 1,5 g aufgetretenen Efflorescenzen. Im Urin wurde die Jodausscheidung nur in 1 Falle kontrolliert — es handelt sich um den oben zitierten Fall K. T. —, hierbei war nach 1,0 und 0,1 g Jod noch nachzuweisen nicht aber nach 0,05 und 0,01.

Positive Erfolge von Lokalapplikation beobachteten wir an der Breslauer Klinik nur zweimal; einmal Erythem und feinste Bläschen an der Versuchsstelle, einmal nur ein deutliches Erythem.

Im ganzen haben unsere Versuche folgendes ergeben: 8 Pat. wurden intern und extern geprüft; hiervon reagierten 2 auf beide Methoden positiv, ein Kind — sehr oft untersucht — auf beide negativ (auch auf 50% JK-Vaseline) und 5 intern positiv, extern negativ. 2 Pat. konnten poliklinisch nur mit Salbenapplikation untersucht werden, beide blieben ohne Reizung; 1 Pat. wurde nur intern untersucht, er reagierte positiv; oder anders geordnet: von 9 intern untersuchten Fällen reagierten 8 (88%), von 10 extern untersuchten Fällen reagierten 2 (20%) positiv.

D. h. unsere Ergebnisse halten etwa die Mitte zwischen den positiven Resultaten *Eliascheffs* (intern 80%, extern 60%) und *Nägelis* (intern 47%, extern 28%). (Seither hat aber *Nägeli* die Reaktion regelmäßig gefunden. Differenzen zwischen interner und externer Applikation sind aus seiner letzten Angabe nicht zu entnehmen.)

Auffallend bleibt nach dem hiesigen Material nur die starke Überlegenheit der internen über die externe Methode; denn die 5 dahin gehörigen Fälle boten alle intern sehr schnell und deutlich die Reaktion; extern blieb, obwohl alle wiederholt — und mit verschiedenen Salbengrundlagen — auch mit Zusatz von 10% Salizyl und mit Jothion untersucht wurden, die Reizung aus.

Auch die intracutane Injektion einer 1 proz. Jodkalilösung bis zur linsengroßen Quaddel bei zwei lokal nicht reagierenden Fällen war ohne Ergebnis. Ebenso übrigens auch im Gegensatz zu *Thibierge* und *Nägeli* intracutane Injektion von Blaseninhalt, Serum und Kochsalzlösung. Tuberkulin gab herpertiforme Reaktion.

Die Frage, worauf die Differenz zwischen der externen und internen Applikation zurückzuführen ist, muß speziellen Untersuchungen überlassen bleiben. Zwei Möglichkeiten scheinen *Jadassohn* zunächst — natürlich nur ganz hypothetisch — erwägenswert: entweder, daß die Pat. mit Empfindlichkeit ausschließlich gegen interne Applikation eine verminderte Fähigkeit haben, Jod aus Jodkali-Vaselin frei zu machen resp. daß das Jod bei ihnen nicht an die Stelle der Empfindlichkeit in der Haut (Rete, Papillarkörper?) herangelangt. Das ist aber unwahrscheinlich, da unsere intracutanen Versuche negativ ausfielen. Oder aber: die auslösende Substanz wäre bei der internen Applikation gar nicht das Jod bzw. Jodalkalien selbst, sondern Jodverbindungen (Jodeiweiß?), und es käme, worauf *Jadassohn* bei den Hg- resp. Jodoform-Dermatosen hinweist, eine Idiosynkrasie gegen Jod resp. Jodalkalien und eine solche gegen die betreffende Jodverbindung in Frage. Die einen würden nur auf die letztere, die anderen aber auch auf Jod selbst reagieren. Bei lokaler Applikation auf die Haut müßte die Jodverbindung nicht oder nicht genügend zur Entwicklung kommen. Es würde sich dann also bei den Pat. mit Idiosynkrasie gegen beide Applikationsarten um eine Gruppenreaktion (gegen Jod und die betreffende Jodverbindung) handeln, während bei den Pat. mit Empfindlichkeit nur gegen interne Applikation eine solche Gruppenreaktion fehlen würde. Bei der Spezialisierung der Empfindlichkeit gegen verschiedene selbst nahe verwandte chemische Substanzen wären solche Differenzen keineswegs analogielos.

Es schien interessant, festzustellen, ob bei den D. h.-Kranken mit und bei denen ohne Jodempfindlichkeit — oder wenn wir *Nägelis* letzte Resultate berücksichtigen —, bei denen mit starker und bei denen mit



schwächerer Reaktionsfähigkeit gegen Jod auch andere Differenzen vorhanden wären. Meine dahin gehenden Untersuchungen haben aber bei meinem und ebenso auch bei dem von *Eliascheff* zusammengestellten Material solche Differenzen nicht ergeben. Es fanden sich in beiden Gruppen Patienten mit und ohne Eosinophilie, mit und ohne Beeinflußbarkeit durch Arsen usw. Auch der mehrfach gemachte Versuch, die D. h. der Kinder von der der Erwachsenen abzusondern, findet in unseren Ergebnissen keine Unterstützung; denn auch Kinder verhielten sich gegen interne und externe Applikation verschieden.

Die bei der D. h. konstatierte Jodempfindlichkeit kann vielleicht (s. ob.) eine gewisse Aufklärung über ihre Ätiologie bringen. Wie bei allen ätiologisch unklaren Krankheiten liegt es in unserer Zeit auch hier nahe, an die Drüsen mit *innerer Sekretion* zu denken und dies um so mehr, seit bei einer nach manchen Richtungen verwandten Krankheit, der Impetigo herpetiformis, die Beziehung zu den Epithelkörperchen bewiesen zu sein scheint (*Schardon*). Auch die Graviditätsform der D. h., der Herpes gestationis, ließ schon immer an eine solche Möglichkeit denken. Dazu kommt, daß *Du Castel* über einen Fall von Koinzidenz von D. h. und Basedow bei einer 27jährigen Frau berichtet hat. Das scheint umsoweniger ein Zufall zu sein, als meines Wissens eine Jodempfindlichkeit wie bei der D. h. (abgesehen von der Lepra tuberosa, bei der es sich doch aber wahrscheinlich um lokale Reaktionen handelt, und einem ungeklärten Fall von „sog. Mykosis fungoides“ (*A. Neisser*) meines Wissens nur noch bei Basedow besteht; und auch da wieder ist es interessant, daß *E. Neisser* zur Behandlung des Basedow kleinste Dosen JK empfohlen hat. Auf gewisse Beziehungen zum Organ des Jodstoffwechsels, der Thyreoidea, weist vielleicht auch ein Fall von Kombination der D. h. mit Sclerodermie hin (*Balzer* und *Boyé*), bei der ja auch immer wieder Beziehungen zur Thyreoidea angenommen worden sind.

Endlich ist in dieser Beziehung erwähnenswert, daß das Blutserum eines von uns beobachteten sehr hartnäckigen Falles von D. h. im *Abderhalden*schen Dialysierverfahren (Privatdozent *Hirsch*, Pharm. Inst. Jena) deutlichen Abbau von Thyreoidea (5,88) ergab, während Nebenniere und Hypophyse nicht abgebaut wurden.

Wir können vorerst nicht weiter gehen, als daß wir gerade mit Rücksicht auf die Jodempfindlichkeit bei der D. h. zur genauesten Untersuchung aller Fälle auf Anomalien der endokrinen Drüsen und speziell der Thyreoidea auffordern möchten.



Literatur.

Balzer und *Boyé*, Bull de la soc. Franç. 4. II. 1909. — *Bechet*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **117**, 324. — *Du Castel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **115**, 22. — *Fox*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **115**, 139. — *Grintschár*, Mosk. Ven. derm. Ges. 1921. (Ref.: Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 39.) — *Hartzell*, Journ. of cut. dis. **30**, Nr. 3. — *Hildebrandt*, Inaug.-Diss. Jena 1920 (Auszug). — *Hirschfeld* und *Pollio*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **72**, 163. — *Jadassohn*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1913, S. 242. — *Jadassohn*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1916, S. 149. — *Jadassohn*, Toxikodermien. Die Dtsch. Klinik 1902, S. 125. — *Nägeli*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 28, S. 884. (Med. Bez.-Ver. Bern 1921.) — *Nägeli*, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 567. (5. Kongr. d. Schweiz. Dermatol. Ges.) — *Neisser*, A., Verhandl. d. 4. dtsch. Dermatol.-Kongr. — *Schardon*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **132**, 108. — *Zwick*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, S. 1319.

Über den Traubenzuckergehalt des Blutes im Syphiliskranken.

Von

Dr. Memmesheimer.

(Aus der Hautklinik der städtischen Krankenanstalten in Essen [Chefarzt: Prof. Dr. *Fr. Bering*].)

(Eingegangen am 7. September 1922.)

Die vielfachen Untersuchungen des Blutes bei Lues haben uns veranlaßt, auch den Blutzuckergehalt bei den verschiedenen Stadien dieser Erkrankung festzustellen. Wie bei anderen Infektionskrankheiten, erschien uns auch bei Syphilis durch Schädigung des endokrinen Rings eine Änderung des Blutzuckergehalts möglich.

Wie die Frage des Gehalts des Blutes an Zucker und die Bedeutung des Blutzuckers bei verschiedenen Krankheiten in den letzten Jahren in zahlreichen Arbeiten behandelt worden ist, so wurden auch die Methoden zur Bestimmung kleiner Zuckermengen sorgfältig ausgearbeitet. Bei den Mikromethoden waren die Resultate wechselnd und das gerade bei den colorimetrischen Methoden, die am schnellsten zum Ziele führen. Die Vergleichsuntersuchungen von *Dorner* zwischen der colorimetrischen Methode von *Reicher* und *Stein*, der etwas komplizierten titrimetrischen Methode von *Bertrand*, modifiziert nach *Möckel* und *Frank*, und drittens einer von ihm selbst modifizierten Methode nach *Pavy* ergaben gute Übereinstimmung und vor allem auch die gute Verwertbarkeit der Pavymethode. Auch von uns wurde eine Mikromethode mit Pavylösung angewandt, über die *Reist* berichtete, die in einfacher Form und schnell ausgeführt werden kann und brauchbare Werte liefert. Es wurden beim gesunden Menschen Werte festgestellt, die zwischen 0,06 und 0,11% schwanken. *Dorner* fand mit seiner Methode ebenso 0,06—0,11%. Die Werte der *Bang*schen Methode schwanken zwischen 0,07—0,11%. Wie von allen früheren Untersuchern, wurden auch von uns die Blutzuckerbestimmungen bei allen Patienten unter gleichen Verhältnissen als Nüchternbestimmungen vorgenommen.

Zur Verwertung des Blutzuckergehalts ist die Verteilung desselben im Plasma und in den Blutkörperchen von Bedeutung. *Mering*, *Bleile*, *Hoppe-Seyler*, *Otto* nahmen auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse an, daß der Zucker nur im Plasma enthalten sei. Demgegenüber stellten in neuerer Zeit *Hollinger*, *Michaelis* und *Rona* fest, daß der Zuckergehalt

der Blutkörperchen einen bedeutenden Teil des Gesamtblutzuckergehalts ausmache. *Lyttgens* und *Sandgren* kamen bei ihren Bestimmungen zu dem Ergebnis, daß die Blutkörperchen keine gärungsfähigen reduzierenden Substanzen besitzen. *Tachau* fand, daß der Plasmazuckergehalt nur geringe Abweichung vom Gesamtblutzuckergehalt besitze. *Rolly* und *Oppermann* zeigten durch ihre Versuche an Fiebernden, daß der Zuckergehalt des Plasmas kleiner sei als der der Blutkörperchen. *Braun* glaubt nach seinen Untersuchungen annehmen zu können, daß die Erythrocyten Traubenzucker enthalten. *Purjesz* hält den Blutzuckergehalt der roten Blutkörperchen für wenig wichtig. Wir selbst bestimmten den Blutzucker im Gesamtblut.

Über Traubenzuckerbestimmungen im Luetikerblut konnten wir nur bei *Pick* einige Hinweise finden. *Pick* hat nur Sekundärluetiker untersucht, da ihm theoretische Erwägungen ein Ansteigen des Blutzuckerspiegels in diesem Stadium der Syphilis wahrscheinlich machten. Er nimmt an, daß die Syphilis in dieser Periode mit ihrer Spirillämie und der Aussaat von Spirochäten in den gesamten Organismus einer akuten Infektionskrankheit gleicht. Als Beginn des sekundären Stadiums sieht er das Positivwerden der WaR. an. Von 12 untersuchten Fällen zeigen die Hälfte leicht erhöhte Blutzuckerwerte. Zwischen Behandelten und Unbehandelten findet er keine Unterschiede.

Unsere eigenen Untersuchungen erstrecken sich auf 85 Fälle, von denen

Lues I	12 Fälle,
Lues II	56 Fälle,
Lues III	2 Fälle,
Lues latens	15 Fälle

waren.

Als Grenze zwischen Lues I und Lues II setzen wir das Auftreten des 1. Exanthems.

Von den 12 Lues I-Fällen erhielten wir bei 7, deren Zuckerwert zu Beginn der antiluetischen Kur festgestellt wurde, Werte zwischen 0,06 und 0,1%. Unter 5 in der Mitte der Kur untersuchten Patienten bekamen wir bei 4 Werte zwischen 0,56 und 0,104, in 1 Fall einen Wert von 0,12. Es handelte sich in dem einen Fall um ein Gravida. In der übergroßen Mehrzahl der Fälle also normale Werte. Zwischen seropositiven und seronegativen Fällen bestand kein Unterschied.

Bei Lues II fanden wir folgendes:

Unter 29 unbehandelten oder ganz im Beginn der Behandlung stehenden Patienten wiesen normale Blutzuckerwerte von 0,06—0,11 auf 12, während hyperglykämische Werte von 0,111—0,181 17 zeigten. Bei der in der Mitte oder am Ende der Kur stehenden 27 Fällen fanden wir normale Werte in 25, in den übrigen 2 leicht erhöhte Werte. 5 Pa-



tienten, die zu Beginn der Kur erhöhte Werte zeigten, wurden nach abgeschlossener Behandlung nachuntersucht: bei sämtlichen waren die Blutzuckerwerte zur Norm zurückgegangen.

Hiernach zeigen in der Mehrzahl der Fälle die unbehandelten und die im Beginn der Kur stehenden Patienten leichte Hyperglykämie, die bei energischer Kur bald zurückgeht, so daß gegen Ende der Kur im allgemeinen mit dem Abklingen der übrigen Erscheinungen auch der Blutzucker normale Werte erreicht.

Lues III-Patienten wurden 2 untersucht. Von diesen ergab der eine bezüglich des Blutzuckers nichts Besonderes. Der andere Patient, der während eines Salvarsanexanthems untersucht wurde, zeigte eine Hypoglykämie von 0,042. Nach Ablauf des Exanthems hob sich der Wert auf 0,072. Ein Fall von Lues I, der ebenfalls während des Salvarsanexanthems untersucht wurde, zeigte im Gegensatz hierzu keine Erniedrigung oder Erhöhung des Blutzuckerwertes.

Zum Schluß noch einige Bestimmungen bei Lues latens:

Unter dieser Diagnose sind die Fälle zusammengefaßt, die sich früher mit Sicherheit luisch infiziert hatten, zur Zeit aber keine Restsymptome der Lues, außer höchstens positiven Blutwassermann, boten. Es handelt sich im ganzen um 15 Fälle, von denen die 9 unbehandelten oder zu Beginn der Kur untersuchten normale Werte aufwiesen, während einer einen Wert von 0,115 zeigte. Von den übrigen 4 in der Mitte oder am Ende der Kur stehenden Fällen zeigte einer einen Wert von 0,114, die übrigen normale Werte. Einen Grund für diese Hyperglykämie konnten wir nicht finden.

Zusammenfassend läßt sich aus unserem Material entnehmen, daß bei frischer unbehandelter Lues II in der Mehrzahl der Fälle eine leichte Erhöhung des Blutzuckerwerts eintritt. In den anderen Stadien der Erkrankung kann man im allgemeinen keine Änderung der Norm feststellen. Bei Einsetzen energischer Behandlung tritt mit Rückgang der übrigen Erscheinungen auch ein Zurückgehen der Hyperglykämie ein, das jedoch nicht im Zusammenhang steht mit der Änderung der WaR.

Über die Ursache der Hyperglykämie wissen wir folgendes: *Eppinger*, *Falta* und *Rüdinger*, sowie *Falta* und *Berterelli* nahmen auf Grund von Tierversuchen an, daß die chromaffine Substanz der Nebenniere, die Schilddrüse und die Hypophyse eine den Stoffwechsel befördernde, hingegen die Epithelkörperchen und das Pankreas eine hemmende Wirkung ausüben. Klinisch zeigt die Bestimmung des Blutzuckergehalts bei Erkrankung dieser innersekretorischen Drüsen tatsächlich Hyper- bzw. Hypoglykämie. Bei Erkrankung der Nebenniere (Morbus Addisonii) fand man den Blutzuckergehalt wesentlich vermindert. *Bierry* und *Malloizel* waren die ersten, die nach Exstirpation der Nebennieren bei Hunden geringere Werte konstatierten. *Porges* fand gleichfalls nach



Entfernung der Nebenniere den Blutzuckergehalt herabgesetzt, dagegen ergaben die Untersuchungen von *Rolly* und *Oppermann* nur teilweise geringere Werte. Sie nahmen, wie auch andere Autoren, eine Beeinflussung des Zuckergehalts des Blutes durch die Norm übersteigende Körpertemperatur an.

Bei Erkrankungen der Leber ist nach den bisherigen Erfahrungen der Zuckergehalt des Blutes nicht immer verändert. Der akute katarrhalische sowie der luetische Ikterus bzw. die damit verbundenen Erkrankungen der Leber gehen nach den Untersuchungen von *A. Tachau* mit normalem Zucker einher. Ebenso zeigen die Untersuchungen von *Rolly* und *Oppermann* bei Lues hepatis normale Werte, auch die 13 Fälle von *Hetényi* bei derselben Erkrankung. Die Untersuchungen von *P. Tachau* bei Icterus syphiliticus praecox zeigen unter 7 Fällen nur in einem Falle den Wert des Blutzuckers erhöht, während sie stets eine leicht alimentäre Hyperglykämie aufweisen. Nach seinen Ergebnissen nimmt er eine leichte Schädigung der Glykogenfunktion der Leber an, die er mit *Buschke* als spezifisch toxische Parenchymläsion auffaßt.

Nicht minder wichtig ist die Kenntnis des Blutzuckergehalts bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutdruck. Wenn wir auch eine Anzahl von Ergebnissen über das gemeinsame Vorkommen von Hypertonie und Hyperglykämie besitzen, die sich durch einen Reizzustand des chromaffinen Systems erklären lassen, falls gleichzeitig die Bedingungen zur Mobilisation des Glykogens gegeben sind, so bestehen doch gleichzeitig genügend Erfahrungen, daß Hypertonie und Hyperglykämie nicht immer Hand in Hand gehen.

Wie oben erwähnt, ist die Temperatur auf die Größe des Blutzuckergehalts von wesentlicher Bedeutung. Darauf machten zuerst *v. Noorden*, *Liefmann*, *Stern* sowie *Hollinger* auf Grund der an Pneumoniekranken gewonnenen Erfahrungen aufmerksam. Die Annahme, daß Fieber stets mit erhöhtem Blutzuckergehalt einhergeht, wird durch die Forschungen anderer nicht bestätigt. *Freund* und *Marchand* kamen zur Überzeugung, daß dem Fieber als Ursache des eventuell erhöhten Blutzuckergehalts eine geringere Bedeutung beizumessen sei als der Infektion selbst. *Rolly* und *Oppermann* stellen nach ihren Forschungsergebnissen fest, daß die Hyperthermie mit Hyperglykämie einhergehe. Übrigens stehen auch sie auf dem Standpunkt, daß nicht allein die Temperatur, sondern auch die Toxine eine Rolle spielen.

Auch die Dyspnöe darf nicht außer acht gelassen werden. Die Untersuchungen von *Bang* und *Stenström* zeigen nämlich, daß die Vermehrung des CO_2 im Blute eine geringgradige Steigerung des Blutzuckergehalts nach sich ziehen kann, wenn auch nur auf kurze Zeit.

Bei unseren Fällen wurden wesentliche dauernde Temperatursteigerungen, Dyspnöe, Hypertensionen usw. nicht beobachtet. Es kommt



deshalb zur Erklärung der Hyperglykämie wohl nur die toxische Wirkung des luetischen Virus auf die den Zuckerstoffwechsel regelnden nervösen Elemente in Betracht. Nach den neueren Untersuchungen lassen sich hierbei zwei Komponenten unterscheiden. Durch Reizung des sympathischen Zentrums im vegetativen Oblongatakern wird über die Nebenniere Mobilisierung des Leberglykogens bewirkt, demgegenüber ein parasympathisches Zenturm durch Pankreasreiz vermehrten Glykogenaufbau bewirkt. Wie wir wissen, äußert sich die allgemeine Toxinwirkung bei Syphilis durch Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Haarausfall usw., und auch die Untersuchungen von *Bircher* über Globulinvermehrung weisen auf Allgemeinschädigungen hin. Aus der Arbeit von *Kahler* über die Veränderung des Zuckergehalts in der Cerebrospinalflüssigkeit wissen wir ferner, daß bei Reizzuständen im Gehirn die Spinalflüssigkeit abnorm hohe Zuckerwerte aufweist, ein Befund, der durch die Untersuchungen von *Biach*, *Kerl* und *Kahler* gestützt wird. Letztere haben nach Salvarsaninjektionen gelegentlich Liquorzuckervermehrung gesehen, die sie auf Reizzustände des Gehirns zurückführen. Wir haben also Gründe genug, zur Erklärung der Hyperglykämie bei frischer Lues II die nervöse Theorie heranzuziehen.

Wir müssen aber auch die Ansicht *Buschkes* berücksichtigen, daß in manchen Fällen eine spezifisch toxische Schädigung des Leberparenchyms vorliegen kann, die sich als leichte Störung des Zuckerstoffwechsels durch Hyperglykämie äußert.

Literatur.

[1]) *Bang*, Der Blutzucker. 1913. — [2]) *Bang* und *Stenström*, Bioch. Zeitschr. **50**. 1913. — [3]) *Bang*, Mikromethoden. 1921. — [4]) *Biedl*, Innere Sekretion. 1916. — [5]) *Borberg*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1916. — [6]) *Buschke, A.*, in Riecke: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. — [7]) *Braun*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 22. — [8]) *Bierry* und *Malloizel*, zit. nach *Bang*. — [9]) *Dorner*, Zeitschr. f. klin. Med. **79**. 1914. — [10]) *Eppinger*, *Falta* und *Rüdinger*, Wien. klin. Wochenschr. 1908 und Zeitschr. f. klin. Med. 1909. — [11]) *Freund* und *Marchand*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913. — [12]) *Höber*, Bioch. Zeitschr. **45**. 1912. — [13]) *Kahler*, Wien. klin. Wochenschr. 1922. — [14]) *Kahler*, *Biach*, *Kerl*, Wien. klin. Wochenschr. 1914. — [15]) *Liefmann* und *Stern*, Bioch. Zeitschr. 1906. — [16]) *Michaelis* und *Rona*, zit. nach *Bang*. — [17]) *v. Noorden*, Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. 1907. — [18]) *Pick*, Dermatol. Wochenschr. 1921. — [19]) *Purjesz*, Wien. klin. Wochenschr. 1913. — [20]) *Porges*, Zeitschr. f. klin. Med. 1910. — [21]) *Rolly* und *Oppermann*, Bioch. Zeitschr. 1913. — [22]) *Rosenow* und *Jaguttis*, Klin. Wochenschr. 1922. — [23]) *Reist*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920. — [24]) *Tachau, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913. — [25]) *Tachau*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — [26]) *Tachau, P.*, Dermatol. Zeitschr. **32**. 1921. — [27]) *Weiss*, Münch. med. Wochenschr. 1921.



(Aus der dermato-urologischen Klinik zu Tokio [Vorstand der Klinik: Prof. Dr. *K. Dohi*].)

Serologische Untersuchungen der Spinalflüssigkeit bei Spätsyphilis.

Von
Tetsuwo Kagawa.

(Eingegangen am 7. September 1922).

Prof. Dr. *K. Dohi* hat im Jahre 1906 mit seinem Assistenten Dr. *T. Tanaka* bakteriologische Untersuchungen des syphilitischen Liquors an einem ausgedehnten Material angestellt und bei dieser Gelegenheit bei einem 22jährigen nervengesunden Kranken mit einem papulösen Syphilid mittels Giemsafärbung in dem Liquorpräparat typische Spir. pallidae gefunden. Dieser Befund warf auf die Pathologie der Nervensyphilis ein neues Licht und zeigte, daß die Möglichkeit des Eindringens des Syphiliserregers in das Zentralnervensystem nicht nur auf die Spätsyphilis beschränkt ist, sondern auch im Frühstadium zustande kommen kann; es war dies eine bis dahin völlig unbekannte Tatsache. *Dohis* Entdeckung wurde einerseits von vielen Nachprüfern wie *Rasch*, *Sézary* und *Paillard*, *Wechselmann*, *Ranke*, *Schneisser*, *Caucher* und *Merkl*, *Babes* und *Panéa* bestätigt, andererseits wurde ihre Bedeutung für die Pathologie der syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems durch die positiven Impferfolge bei Tieren mit Lumbalflüssigkeit, von Frühsyphilitikern, Tabikern und Paralytikern (*Uhlenhuth* und *Mulzer*, *Hoffmann*, *Steiner* und *Mulzer* usw.) und durch den Nachweis von Spir. pall. im Gehirngewebe bei Syphilis cerebralis (*Benda*, *Strassmann*, *Levaditi*, *Beitzke* und *Dunlap*, *Ranke*) ergänzt.

Was die ätiologische Bedeutung der Syphilis für die Pathologie der Paralyse und Tabes anlangt, so gebührt *H. Noguchi* das Verdienst, zuerst Spirochäten im Zentralnervensystem bei diesen Erkrankungen nachgewiesen zu haben. Diese Tatsache wurde bald von *Marinesco* und *Minéa*, *Marie*, *Levaditi* und *Bankowski*, *Forster* und *Tomasczewski*, *Nichols* und *Hough*, *Berger* und *Uhlenhuth*, *Mulzer* bestätigt. Auch in den Meningen haben *Marinesco* und *Minéa* die Pallida nachgewiesen, so daß der Schluß gestattet ist, daß das Zentralnervensystem überall von dem Syphiliserreger angegriffen werden kann.

Das Studium des Liquors bei Syphilis stammt von französischen Autoren, wie *Widal* und *Ravaut*, aber es kam erst durch die *Nonne*schen



Arbeiten zur Vervollkommnung. Die Untersuchungsmethoden, welche heute zur praktischen Diagnostik allgemein angewandt werden, sind sehr mannigfaltige. In unserer Klinik werden, unter *Nakanos* Aufsicht, die Wassermann-Reaktion des Blutserums und Liquors, die Goldsolreaktion *Langes* und die Globulinreaktion nach *Nonne-Apelt-Schumm* (Phase I-Reaktion) parallel angestellt. In Folgendem sollen die Resultate der Liquoruntersuchungen, welche seit 1912 in unserer Klinik angestellt wurden, zusammenfassend veröffentlicht werden.

I. Untersuchungsmethoden.

1. Wassermann-Reaktion. Beim Serum kam die Modifikation von *Nakano* und beim Liquor die Auswertungsmethode nach *Hauptmann* zur Anwendung.

2. Die Goldsolreaktion nach *Lange* wurde im großen und ganzen nach der Originalmethode mit einer unbedeutenden Modifikation ausgeführt. Das Reagens wurde wie folgt bereitet: In einem tadellos gereinigten Becherglase werden 100,0 ccm frisch destillierten Wassers, 1,0 ccm einer 1 proz. Aurumchloridlösung und 0,2 ccm einer 5 proz. Kalium carbonicum-Lösung gemischt und über dem Bunsenbrenner vorsichtig erwärmt. In dem Augenblicke, in welchem kleine Dampfblasen aufzusteigen beginnen, träufelt man mit einer kleinen Pipette unter beständigem Umrühren der Lösung mit einem Glasstabe, 0,5 ccm einer 5 proz. Traubenzuckerlösung zu, bis das Gemisch einen schönen purpurroten Farbenton annimmt. Man muß immer mit frisch destilliertem Wasser und gründlich von Alkalien befreiten Glaswaren arbeiten und ein stärkeres Erwärmen der Lösung vermeiden, um zu einem zuverlässigen Resultat zu gelangen.

3. Bei der Globulinreaktion nach *Nonne-Apelt-Schumm* (Phase I-Reaktion) wurde heißgesättigte neutrale Ammoniumsulfatlösung nach der Originalvorschrift verwendet.

II. Resultate der Untersuchungen.

1. Tabes dorsalis.

Hiervon kamen 19 Fälle zur Untersuchung.

Die Resultate der vier Reaktionen sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle I.

	positiv	negativ
Blut-Wassermann	13 (68,42%)	6 (31,57%)
Liquor-Wassermann	14 (73,68%)	5 (26,31%)
Lange	14 (73,68%)	5 (26,31%)
Phase I	13 (68,42%)	6 (31,57%)

Der Liquor-Wassermann ist in 73,68% der Fälle positiv, also etwas häufiger positiv als im Blute. Dieser Prozentsatz stimmt fast völlig



mit den Resultaten *Nonnes* (60—70%), *Müllers* (75%) und *Miyata* und *Kitazumes* (71,42%) überein, während er einerseits niedriger als der von *Gennerich* (100%), *Wassermann* und *Plaut* (75—90%), *Schütze* (80%), *Wolff* (87%), *Craig* (90%) und *Kure* (70—90%) gefundene, andererseits höher als der von *Citron* (22,22%), *Eichelberg* (55,1%), *Shimazono* (40%), *Kobayashi* und *Komatsu* (61,53%) und *Plaut* (64%) angegebene ist. Meiner Meinung nach ist die Verschiedenheit der Resultate bei den verschiedenen Autoren im wesentlichen einerseits auf die Differenzen in der Größe des Materials, andererseits auf die Verschiedenheit des Krankheitsstadiums, in welchem die Liquoruntersuchungen angestellt wurden, zurückzuführen.

Die Lange-Reaktion war in 73,68% der Fälle positiv, stimmte demnach völlig mit dem Liquor-Wassermann überein.

Die Phase I-Reaktion war in 68,42% der Fälle positiv.

Tabelle II.

		Blut-Wassermann posit. (13)	Blut-Wassermann negat. (6)
Liquor-Wassermann	posit.	11 (84,61%)	3 (50%)
	negat.	2 (15,38%)	3 (50%)
Lange	posit.	11 (84,61%)	3 (50%)
	negat.	2 (15,38%)	3 (50%)
Phase I	posit.	9 (69,23%)	4 (66,7%)
	negat.	4 (30,76%)	2 (33,3%)

Betrachtet man die Tabesfälle mit positiver Seroreaktion, so erkennt man, daß bei diesen Liquor-Wassermann und Lange-Reaktion in 84,61%, Phase I-Reaktion in 69,23% positiv sind. Bei negativer Seroreaktion aber findet man Liquor-Wassermann und Lange-Reaktion in 50%, Phase I-Reaktion in 66,7% der Fälle positiv. Hieraus wäre zu schließen, daß in Fällen von Tabes dorsalis, bei welchen sich die Syphilis durch die Serumreaktion nicht mehr konstatieren läßt, dieselbe durch die Liquorreaktionen noch in 50% der Fälle und darüber nachweisbar ist.

Tabelle III.

		Liquor-Wassermann posit. (14)	Liquor-Wassermann negat. (5)
Blut-Wassermann	posit.	11 (78,57%)	2 (40%)
	negat.	3 (21,42%)	3 (60%)
Lange	posit.	11 (78,57%)	3 (60%)
	negat.	3 (21,42%)	2 (40%)
Phase I	posit.	10 (71,42%)	3 (60%)
	negat.	4 (28,57%)	2 (40%)

Wie sich aus dieser Tabelle ergibt, sind die drei anderen Reaktionen bei den Kranken mit positivem Liquor-Wassermann in mehr als 70% der Fälle positiv, während sie bei den Fällen mit negativem Liquor-Wassermann kein eindeutiges Resultat ergeben. Dieser Umstand zeigt,

daß man bei Tabes dorsalis mit negativem Liquor-Wassermann, nicht auch unfehlbar mit einem negativen Ausfall der anderen drei Reaktionen rechnen kann.

Tabelle IV.

		Lange-Reaktion posit. (14)	Lange-Reaktion negat. (5)
Blut-Wassermann	posit.	11 (78,57%)	2 (40%)
	negat.	3 (21,42%)	3 (60%)
Liquor-Wassermann	posit.	11 (78,57%)	3 (60%)
	negat.	3 (21,42%)	2 (40%)
Phase I	posit.	12 (85,71%)	1 (20%)
	negat.	2 (14,28%)	4 (80%)

Bei der positiven Lange-Reaktion findet man einen ziemlich hohen Prozentsatz der anderen Reaktionen positiv. Bei der negativen dagegen zeigt sich auch hier keine Übereinstimmung und nur die Phase I-Reaktion geht in einer großen Zahl der Fälle der Lange-Reaktion parallel.

Tabelle V.

		Phase I-Reaktion posit. (18)	Phase I-Reaktion negat. (6)
Blut-Wassermann	posit.	9 (69,22%)	4 (66,7%)
	negat.	4 (30,76%)	2 (33,3%)
Liquor-Wassermann	posit.	10 (76,92%)	4 (66,7%)
	negat.	3 (23,08%)	2 (33,3%)
Lange	posit.	12 (92,37%)	2 (33,3%)
	negat.	1 (7,69%)	4 (66,7%)

Wenn man das Verhalten der drei Reaktionen vom Standpunkt der Phase I-Reaktion aus betrachtet, so konstatiert man bei der positiven Reaktion annähernde Übereinstimmung, während bei der negativen nur die Lange-Reaktion parallel geht.

2. Paralyse und Taboparalyse.

Diese Gruppe umfaßt 9 Fälle.

Tabelle VI.

	positiv	negativ
Blut-Wassermann	9 (100%)	0
Liquor-Wassermann	8 (88,88%)	1 (11,11%)
Lange-Reaktion	9 (100%)	0
Phase I-Reaktion	6 (66,66%)	3 (33,33%)

Der positive Prozentsatz des Liquor-Wassermanns beträgt hier 88,88%.

Die Lange-Reaktion wurde in 100% der Fälle positiv gefunden.

Die Phase I-Reaktion war in $^2/_3$ der Fälle positiv.

Ordnen wir unser Material nach dem positiven oder negativen Ausfall der Seroreaktion an, so zeigt sich, daß Blut-Wassermann und Lange-Reaktion völlig parallel gehen, d. h. immer positiv ausfallen, während der Liquor-Wassermann nur in 88,88% und die Phase I-Reaktion nur in 66,66% der Fälle positiv ist.



3. Rückenmarkssyphilis und darauf verdächtige Fälle.

Hiervon kamen 35 Fälle zur Untersuchung.

Tabelle VII.

	positiv	negativ
Blut-Wassermann	18 (51,42%)	17 (48,57%)
Liquor-Wassermann	17 (48,57%)	18 (51,42%)
Lange	24 (68,57%)	11 (31,42%)
Phase I	20 (57,14%)	15 (42,85%)

Blut- und Liquor-Wassermann sind also in ungefähr der Hälfte der Fälle positiv.

Die Lange-Reaktion ergibt am häufigsten, d. h. in über $^2/_3$ der Fälle ein positives Resultat, während die Phase I-Reaktion nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle positiv gefunden wird.

4. Hirnlues und auf solche verdächtige Fälle.

Es kamen 11 Fälle zur Beobachtung, von denen einer zugleich Symptome einer Rückenmarkserkrankung zeigte.

Tabelle VIII.

	positiv	negativ
Blut-Wassermann	6 (54,54%)	5 (45,45%)
Liquor-Wassermann	2 (18,18%)	9 (81,81%)
Lange	7 (63,63%)	4 (36,36%)
Phase I	7 (63,63%)	4 (36,36%)

Während die Seroreaktion in etwa der Hälfte der Fälle positiv ausfiel, war der Liquor-Wassermann zumeist negativ. und die Phase I-Reaktion zumeist positiv.

5. Syphilis tertiaria.

In dieser Gruppe wurden sowohl Kranke, welche manifeste tertiäre Erscheinungen zeigten, als solche, welche zwar keine sichtbaren Symptome darboten, aber anamnestisch dem dritten Stadium angehörten, zusammengefaßt. Es waren dies 51 Fälle.

Tabelle IX.

	positiv	negativ
Blut-Wassermann[1])	23 (46,93%)	26 (53,06%)
Liquor-Wassermann[1])	7 (14%)	43 (86%)
Lange	26 (50,98%)	25 (49,02%)
Phase I	26 (50,98%)	25 (49,02%)

Der geringe Prozentsatz positiver Seroreaktionen erklärt sich dadurch, daß die Mehrzahl unserer tertiären Fälle keine manifesten Symptome darbot. Die Seltenheit einer positiven Wassermann-Reaktion im Liquor stimmt mit den Angaben anderer Autoren völlig überein.

[1]) Bei der Wassermann-Reaktion im Blut sind eine inkomplette Hämolyse und eine unklare Reaktion, bei der im Liquor eine unklare Reaktion nicht mitgezählt.



Die Lange- und Phase I-Reaktionen verhalten sich vollkommen gleich und sind in der Hälfte der Fälle positiv, also für die latente Lues III ein besseres Kriterium als die Waassermann-Reaktion in Serum und Liquor.

Französische Autoren, wie *Ravaut* u. a., konstatierten bei Frühsyphilis wiederholt Liquorveränderungen, die sie als ein Zeichen bevorstehender metasyphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems betrachteten. Auf Grund dieser Annahme forderten sie auch die Durchführung einer bis zum vollständigen Verschwinden der Liquorveränderungen fortgesetzten Behandlung. Wenn man aber die Resultate der Liquoruntersuchung bei unseren Fällen diesbezüglich betrachtet, so konstatiert man eine deutliche Verschiedenheit in der Art der Liquorbefunde bei Syphilis tertiaria einerseits, Paralyse und Tabes andererseits, insbesondere was das Verhalten der Wassermann-Reaktion betrifft. Auf Grund dieser Tatsache möchten wir annehmen, daß die Liquorveränderungen bei somatischer Syphilis und die bei sog. Metasyphilis voneinander verschieden sind, und daß daher die Behauptung der französischen Schule nicht zu Recht besteht.

III. Kritik der vier Reaktionen.

Nachdem in den vorhergehenden Kapiteln die pathologischen Veränderungen des Liquors bei verschiedenen Krankheitsformen untersucht wurden, soll nunmehr die diagnostische Bedeutung der einzelnen Reaktionen kritisch beleuchtet werden.

Wenn wir nochmals den Ausfall der vier Reaktionen bei unseren 125 Fällen nach den Krankheitsformen anordnen,

Tabelle X.

		Tabes	Paralyse	Syph. spin.	Syph. cerebr.	Syph. tert.
Blut-Wassermann	posit.	68,42	100	51,42	54,54	46,93
	negat.	31,57	0	48,57	45,45	53,06
Liquor-Wassermann	posit.	73,68	88,88	48,57	18,18	14
	negat.	26,31	11,11	51,42	81,81	86
Lange-Reaktion	posit.	73,68	100	68,57	63,63	50,98
	negat.	26,31	0	31,42	36,36	49,02
Phase I-Reaktion	posit.	68,42	66,66	57,14	63,63	50,98
	negat.	31,57	33,33	42,85	36,36	49,02

so ergibt sich, daß nur bei Paralyse die Wassermann-Reaktion im Blute und die Lange-Reaktion in 100% positiv sind, ihr negativer Ausfall demnach in zweifelhaften Fällen gegen die Diagnose Paralyse spricht.

Im allgemeinen aber zeigt der Ausfall der einzelnen Reaktionen bei den verschiedenen Erkrankungsformen durchaus keine Gesetzmäßigkeit. Wir stimmen deshalb mit *Lange* überein, welcher die diagnostische Bedeutung des Liquorbefundes in der gegenseitigen Beziehung der einzelnen Reaktionen sieht.



1. Wassermann-Reaktion.

Betrachten wir zunächst das Verhältnis der Seroreaktion zu den übrigen Reaktionen, so sehen wir keinerlei Gesetzmäßigkeit,

Tabelle XI.

		Blut-Wassermann positiv (69)	Blut-Wassermann negativ (54)
Liquor-Wassermann	posit.	36 (52,17%)	11 (20,37%)
	negat.	32 (46,37%)	43 (79,62%)
Lange	posit.	55 (79,71%)	24 (44,44%)
	negat.	14 (20,28%)	30 (55,55%)
Phase I	posit.	40 (57,97%)	30 (55,55%)
	negat.	29 (42,03%)	24 (44,44%)

so daß also der positive oder negative Ausfall der Seroreaktion keinerlei Schluß auf die Liquorbefunde gestattet.

Tabelle XII.

		Liquor-Wassermann positiv (48)	Liquor-Wassermann negativ (76)
Blut-Wassermann	posit.	36 (75%)	33 (43,43%)
	negat.	11 (22,92%)	42 (55,26%)
Lange-Reaktion	posit.	43 (89,58%)	36 (47,36%)
	negat.	5 (10,41%)	45 (59,21%)
Phase I-Reaktion	posit.	36 (75%)	35 (46,05%)
	negat.	12 (25%)	41 (53,94%)

Wie aus der Tabelle ersichtlich, kann man bei positivem Liquor-Wassermann meist auch mit einem überwiegend positiven Ausfall der anderen Reaktionen rechnen; bei den negativen Reaktionen dagegen trifft diese Schlußfolgerung nicht zu.

Klassifiziert man das Resultat der Liquorreaktionen nach der Krankheitsart, so erkennt man die verschiedene Bedeutung der Reaktionen bei den verschiedenen Krankheiten.

Bei Paralyse fiel der Liquor-Wassermann am häufigsten (88,88%), bei Tabes nicht selten (73,68%), bei Syphilis spinalis etwas seltener (48,57%), bei Syphilis cerebralis und Syphilis tertiaria sehr selten positiv aus. Diese Resultate beweisen, daß die Wassermann-Reaktion im Liquor nur bei Metasyphilis diagnostisch verwertet werden kann, und daß das negative Resultat nicht die Beweiskraft hat, die der Seroreaktion im Blut beizumessen ist.

Bei Tabes dorsalis mit negativer Seroreaktion ist der Wassermann im Liquor in der Hälfte der Fälle positiv. Bei Syphilis spinalis mit negativem Blut-Wassermann beträgt der Prozentsatz der positiven Wassermannreaktion im Liquor nur 29,41%. Nach *Plaut* soll bei positivem Liquor-Wasseramnn auch der Blut-Wassermann immer positiv ausfallen; bei unseren Fällen gilt diese Behauptung nur für die Paralyse, während bei den anderen Krankheiten positiver Blut-Wassermann neben negativem Liquor-Wassermann vorkommt. Bei Syphilis cere-



bralis mit positivem Liquor-Wassermann ist der Blut-Wassermann in der Hälfte der Fälle positiv, bei den Fällen mit negativem Liquor-Wassermann die Seroreaktion in 66,66% positiv.

Nach *Stertz*, *Boas*, *Frenkel-Heiden* und *Plaut* ist bei Paralyse die Wassermann-Reaktion im Blute häufiger positiv als im Liquor. Dies geht auch aus unseren Untersuchungen hervor. Das gleiche Verhalten zeigen die Reaktionen bei Syphilis spinalis, bei Syphilis cerebralis und bei Syphilis tertiaria, nur bei Tabes ist das Verhältnis entgegengesetzt.

Will man dem Grund für die Verschiedenheit der Reaktion im Blut und im Liquor nachgehen, so muß man zunächst versuchen, über die Herkunft und die Eigenschaften des Reaktionskörpers im Liquor sowie über die Beziehungen des Liquors zum Blutserum überhaupt Klarheit zu gewinnen. Nach allgemeiner Annahme steht der Reaktionskörper im Blutserum mit dem Syphilisprozeß selbst, aber nicht mit der Spirochaeta pallida in direktem Zusammenhang. Das gleiche gilt von der Wassermann-Reaktion im Liquor, die trotz des Vorhandenseins von Spirochaetae pallidae in demselben negativ ausfallen und umgekehrt. So wurden in wassermannnegativem Liquor Spirochaetae pallidae gefunden (*Dohi* und *Tanaka* u. a.), und durch Impfung mit einem Liquor, in welchem keine Spirochaetae pallidae mikroskopisch zu konstatieren waren, konnten Tiere infiziert werden (*Steiner* und *Mulzer*, *Hoffmann*, *Nicolle* und *Mulzer*).

Daß der Subarachnoidalraum selbständig Antikörper zu bilden imstande ist, ist bereits experimentell bewiesen, u. zw. hat *Hasui* bei Kaninchen Hämolysinbildung im Subarachnoidalraum durch intralumbale Injektion von Meerschweinchen- oder Hammelblutkörperchen wiederholt hervorgerufen. Nach *Wassermann*, *Lange*, *Plaut*, *Kafka* und *Hauptmann* wird der Reaktionskörper im Liquor, ganz unabhängig von dem des Blutserums, im Zentralnervensystem gebildet. *Wassermann* und *Lange* haben die Lumbalflüssigkeit bei 55° C 3—15 Stunden lang erwärmt und die Lymphocyten zur Autolyse kommen lassen. So behandelter Liquor zeigte nur bei Paralyse eine positive Wassermann-Reaktion, während bei alkoholischer Demenz, eitriger tuberkulöser Meningitis die Reaktion negativ blieb. Aus diesem Experiment glauben die Autoren den Schluß ziehen zu können, daß der Reaktionskörper im Liquor von den syphilitischen Lymphocyten stammt. *Spät* konnte in einer Nachprüfung diese Tatsache nicht bestätigen. *Pighini* hat auf Grund des hohen Gehaltes des wassermannpositiven Liquors an Cholesterin die Meinung geäußert, daß diese Substanz mit der Reaktion in Beziehung steht. Die Anschauung steht mit der Tatsache in Einklang, daß auch *Rochmann*, *Gaucher* und *Desmoulier* u. a. die Abhängigkeit des Resultates des Blut-Wassermanns von dem Cholesteringehalt des Blutserums gefunden haben, und daß *Mc Clue* und *Lott* durch Hinzu-

fügen einer geringen Cholesterinmenge zum Blutserum die Reaktion verstärken konnten. Aber *Mott*, *Chauffard*, *Laroche*, *Grigaut*, *Plaut* und *Katakura* haben die Bedeutung des Cholesterins negiert, und so ist auch diese Frage noch offen.

Momose hat im syphilitischen Blutserum eine Verschiebung des Mengenverhältnisses der Proteinsubstanz zugunsten des Globulins konstatiert und sieht diese Substanz als den Reaktionskörper bei der Wassermann-Reaktion an. *Meine* Untersuchungen zeigen keine Übereinstimmung in den Resultaten der Wassermann- und Phase I-Reaktion, so daß sich hieraus keine Abhängigkeit der Wassermann-Reaktion vom Globulingehalt des Liquors ergibt. Nach *Noguchi* und *Mott* soll der Reaktionskörper nichts anderes als Euglobulin sein. Das Euglobulin bildet einen großen Teil der allgemein als Globulin bezeichneten Substanz. Durch Ammoniumsulfat ist es leichter fällbar als Pseudoglobulin, und die Globulinfraktion des Liquors, welche bei der Phase I-Reaktion eine große Rolle spielt, besteht größtenteils aus Euglobulin. Wie erwähnt, gehen aber die zwei Reaktionen, welche durch ein und denselben Bestandteil des Liquors bedingt sein sollen, nicht immer parallel, und auf Grund dieser Tatsache möchte ich, für den Liquor wenigstens, keinen direkten Zusammenhang des Globulins mit der Wassermann-Reaktion annehmen. Natürlich bleibt die Frage, ob nicht etwa ein anderer bis jetzt noch nicht definierter Eiweißbestandteil des Liquors den Reaktionskörper darstellt, noch offen, weil die chemische Differenzierung der Eiweißstoffe gegenwärtig noch viel zu wünschen übrig läßt.

Bei der Unklarheit über die Herkunft des Reaktionskörpers im Liquor haben viele Autoren die Frage vom Standpunkt der klinischen Erfahrungen aus zu lösen gesucht. *Zeissl*, *Schütze*, *Jacobsthal*, *Boas*, *Stümer* und *Nonne* haben positiven Wassermann im Liquor bei seronegativen Patienten gefunden; das gleiche Ergebnis zeigen auch meine Untersuchungen vielfach bei Tabes, Syphilis spinalis, Syphilis cerebralis und Syphilis tertiaria. In diesen Fällen kann man also den Übergang des Reaktionskörpers vom Liquor in das Blut und umgekehrt ausschließen.

Die Beziehung von Blut und Liquor wird von verschiedenen Autoren verschieden gedeutet. Nach *Weed* wird die Kommunikation zwischen der Lumbalflüssigkeit und dem Blutkreislauf auf folgendem Wege hergestellt: 1. Über den Sinus und die Arachnoidealzotten, 2. durch die Lymphgefäße und 3. durch die Venen des Subarachnoidealraums. Überdies kommuniziert der Spinalraum einerseits durch Vermittlung der Capillaren mit dem Subduralraum und dem Duralplexus, andererseits durch die *Pacchioni*schen Granulationen mit den Venen der weichen und harten Schädeldecke und mit den Lymphspalten des Gewebes. Auf diesen Wegen muß immer eine Membran passiert werden, welche ge-

formte Bestandteile, wie Blutkörperchen, Protein- und Lipoidkörner nicht durchläßt. Wenn diese Membran für die Antikörper der Wassermann-Reaktion permeabel wäre, so könnten diese vom Blut aus in den Liquor übergehen. Die klinischen Tatsachen zeigen uns auch, daß unter gewissen Umständen eine Passage der Reaktionskörper nicht unmöglich ist (siehe unten).

Über die Entstehung der Spinalflüssigkeit herrscht gegenwärtig keine einheitliche Meinung. Wenn *Schmidts* Behauptung, daß der Liquor keineswegs ein einfaches Transsudat, d. h. abfiltriertes Blutserum ist, sondern daß er aus dem Sekret der Ependymzellen und des Chorioidealplexus besteht, auch viele Anhänger gefunden hat, so wird sie doch andererseits noch vielfach bestritten. Nach *Spina* ist der Liquor ein Transsudat aus den Gehirngefäßen. *Heidenhein* ist derselben Meinung, *Lewandowski* ist der Ansicht, daß der Liquor teils aus einem Transsudat, teils aus einem Produkt der Meningen besteht. Nach *Kaneko* ist die Spinalflüssigkeit nichts anderes als ein Gemisch von Lymphe und chorioidealem Sekret.

Viele experimentelle Studien haben das Übergehen von gewissen Medikamenten und von Antikörpern aus dem Blut in den Liquor bewiesen. Daß Urotropin, Jod, Brom, Morphin, Chloroform, Alkohol, Cyankali und glykolytische Fermente vom Blut aus in den Liquor übergehen können, ist eine allbekannte Tatsache; neuerdings sind der Übertritt von Salvarsan, Uranin, Ferrocyankalium (*Nakahori*), Immunkörpern (*Vincent*, *Carme*, *Dopter*, *Kimura*, *Inoue* und *Izawa* u. a.) experimentell bestätigt worden. Die Permeabilität der Meningen nimmt bei gewissen Krankheiten des Zentralnervensystems, insbesondere bei der Entzündung der Meningen zu (*Flexner* und *Amos*, *Kimura*, *Hasui*, *Tsuchiya* und *Izawa*). Nach *Kafka* tritt bei Paralyse das Hämolysin gegen Hammelblut vom Blut aus in die Spinalflüssigkeit über; dieses Phänomen wird heute diagnostisch verwertet (*Kafka*sche Reaktion). Daß die Entzündung der Meningen nicht immer bakterieller Natur zu sein braucht, sondern aseptische Entzündungen den gleichen Effekt haben, ist eine experimentell bewiesene Tatsache; so genügt eine subarachnoideale Injektion von Normalserum, um eine aseptische Entzündung der Meningen und infolge deren den Übergang von Serumbestandteilen in den Liquor hervorzurufen. Bei der infektiösen Entzündung der Meningen kann die Permeabilität der Meningen selbstverständlich oft gesteigert sein. *Hauptmann* hat bei einem Luetiker, nach dem Einsetzen einer tuberkulösen Meningtis, den Übertritt von syphilitischen Antikörpern in den Liquor nachgewiesen. *Weichselbaum* und *Zaloziecki* haben auch bei einigen Infektionskrankheiten dieselbe Erscheinung beobachtet. Es wäre demnach ohne weiteres zu verstehen, daß die Reaktionskörper aus dem Blut leicht in den Liquor übergehen,



falls bei Syphilis immer ein Reizzustand der Meningen tatsächlich statthätte, wie das von *Ravaut* angenommen wird, dem sich *Zaloziecki* anschließt. Nach meiner Erfahrung kann durch die *Swift-Ellis*-Methode der Liquor-Wassermann gesteigert werden, oder der negative in eine positive Reaktion umschlagen (3mal bei Tabes, 1mal bei Syphilis spinalis beobachtet), was m. E. durch die Reizwirkung des Salvarsanserums auf die Meningen und die hierdurch gesteigerte Permeabilität für den Reaktionskörper aus dem Blut zu erklären ist. Auf diese Frage soll später in Studien über Liquorveränderungen bei Frühsyphilis zurückgekommen werden.

2. Lange-Reaktion.

Unter 125 Fällen ergibt die Reaktion bei 80 (64%) ein positives und bei 45 (36%) ein negatives Resultat. Die Zahl der positiven Resultate ist also eine viel geringere als die der Wassermann-Reaktion im Liquor, geschweige denn im Blut. Betrachtet man die Ergebnisse nach der Art der Krankheit, so findet man die höchsten Werte bei Paralyse (100%) und Tabes (73,68%). Es stimmt dies mit den Resultaten von *Lange*, *Zaloziecki*, *Jaeger* und *Goldstein*, *Oetiker*, *Grulee* und *Moody*, *Sippy* und *Moody*, *Eicke*, *Crinis* und *Franke* überein, welche die Lange-Reaktion gleichfalls am häufigsten bei den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems positiv befunden haben. Außerdem konnte ich *Langes* Behauptung bestätigen, daß beim Verdacht auf Paralyse diese Reaktion differentialdiagnostisch verwertet werden kann. Die Spezifität der Reaktion wird aber dadurch beeinflußt, daß sie bei nichtsyphilitischen Erkrankungen auch oft positiv ist, und daß der Parallelismus zwischen ihr und der Wassermann-Reaktion häufig vermißt wird (*Jaeger* und *Goldstein*, *Grulee* und *Moody*, *Fleisch*, *Iida* und *Takagi*, *Terashima*).

Bei positiver Lange-Reaktion geben die anderen Reaktionen in mehr als der Hälfte der Fälle ein positives Resultat. Bei negativer Lange-Reaktion ist die Übereinstimmung im negativen Ausfall der anderen Reaktionen eine noch weitergehende (vgl. die folgende Tabelle).

Tabelle XIII.

		Lange-Reaktion positiv (80)	Lange-Reaktion negativ (45)
Blut-Wassermann	posit.	55 (68,75%)	14 (31,11%)
	negat.	24 (30%)	30 (66,66%)
Liquor-Wassermann	posit.	43 (53,75%)	5 (11,11%)
	negat.	35 (45%)	40 (88,88%)
Phase I	posit.	55 (68,75%)	16 (35,55%)
	negat.	25 (30,12%)	29 (64,44%)

Die verschiedenen Autoren betonen übereinstimmend die diagnostische Bedeutung dieser Reaktion, insbesondere ist sie nach *Lange*



bei den syphilitischen Erkrankungen äußerst ausgeprägt und von der bei anderen Krankheiten leicht zu unterscheiden. Nach *Eicke* spielt diese Reaktion bei dem Verdacht auf Syphilis eine geradezu ausschlaggebende Rolle und befähigt uns auch, Syphilis II von Syphilis III, Paralyse und Tabes zu trennen. Daß dies aber immer nur unter Berücksichtigung der klinischen Symptome, der Anamnese und der anderen Reaktionen möglich ist, wird nicht genügend betont. Nach meinen Untersuchungen kommt schon wegen der geringen Übereinstimmung mit der Wassermann-Reaktion der Lange-Reaktion allein keine diagnostische Bedeutung zu.

Was das Wesen der Lange-Reaktion anbelangt, so sind die Ansichten der Autoren noch geteilt. Nach *Zaloziecki* handelt es sich um eine Immunitätsreaktion, welche auf einer Veränderung in dem kolloidalen Zustand gewisser Substanzen in der Spinalflüssigkeit beruht. *Spät* hält sie für eine Immunitätsreaktion, während von anderer Seite ein direkter Zusammenhang der Reaktion mit immunbiologischen Vorgängen geleugnet und eine anderweitige Deutung versucht wird. So hat *Neufeld* auf Grund der Tatsache, daß Goldsol ein geeignetes Reagens für Fermente (Thrombin, Trypsin, autolytisches Ferment) darstellt, diese Reaktion als eine Thrombin-Antithrombinreaktion betrachtet. *Mras* und *Brandt* haben bei einem nach dem Tode entnommenen *nicht* luetischen Liquor eine der cerebrospinalen Syphilis entsprechende Kurve gefunden und konnten nachweisen, daß die Reaktion desto ausgeprägter war je mehr Zeit bis zum Entnehmen der Spinalflüssigkeit nach dem Tode verstrichen war, ein Verhalten, das gegen die Deutung der Reaktion als Immunitätsreaktion spricht.

Ebenso ungeklärt wie die Anschauung über das Wesen der Lange-Reaktion ist die über den Reaktionskörper als solchen. *Lange* hat seinerzeit zur Anstellung der Reaktion den Liquor mit Aq. dest. verdünnt und gefunden, daß das Wasser das Globulin und die Nucleoproteide ausfällt. Die so behandelte Spinalflüssigkeit enthält keine Albumosen und zeigt daher mit Ammoniumsulfat keine Fällung. Um sämtliche Proteinsubstanzen in Lösung zu erhalten, wurde daher später 0,4 proz. Kochsalzlösung zur Verdünnung des Liquors verwendet. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß bei der Lange-Reaktion Globulin und Nucleoproteide eine gewisse Rolle spielen, worauf auch *Nakano* hingewiesen hat. Daß es aber nicht ausschließlich Nucleoproteide und Globulin sind, welche die positive Lange-Reaktion bedingen, geht aus dem abweichenden Verhalten der Reaktionskurven bei Paralyse und entzündlicher Meningitis hervor, bei welch letzterer die genannten Substanzen gleichfalls im Liquor gefunden werden, die Reaktion aber trotzdem negativ ausfällt, so daß man sogar durch diese Verschiedeneit die beiden Krankheiten voneinander unterscheiden kann. Die Lange-



Reaktion ist eben nicht nur vom Globulin und den Nucleoproteiden, sondern von sämtlichen gelösten Proteinkörpern des Liquors abhängig, wie dies auch von *Lange* angenommen wurde.

Deshalb weichen auch die Resultate der Lange-Reaktion von jenen der Globulinreaktionen (Phase I, *Pandy*sche Reaktion usw.) ebenso ab, wie von der Wassermann-Reaktion im Blute, für deren Ausfall die Globuline gleichfalls von Bedeutung sind.

3. Phase I-Reaktion.

Die normale Spinalflüssigkeit entspricht in ihren Eigenschaften jenen eines Transsudates. Unter pathologischen Zuständen verändert sie sich und nimmt die Natur des Exsudates an. Diese Veränderung ermöglicht uns ein Urteil über den Zustand nicht nur des Liquors, sondern auch des Zentralnervensystems. Das Transsudat ist im allgemeinen arm an geformten Bestandteilen (Leukocyten u. a.) und an Globulin, welches sogar nicht selten ganz fehlt; dagegen enthält das entzündliche Exsudat die beiden Bestandteile in großer Menge. Außerdem findet man in letzterem einen mit Essigsäure fällbaren Proteinstoff. Über das Wesen dieses Proteinstoffes sind die Ansichten noch geteilt. *Rivalta* ist der Meinung, daß der Stoff nichts anderes als ein phosphorhaltiges Pseudoglobulin ist, während er nach *Moritz*, *Staehelin* und *Umber* keinen Phosphor enthält.

Von den Veränderungen, welche der pathologische Liquor gegenüber dem normalen erleidet, werden gegenwärtig die Vermehrung der Lymphocyten und des Globulins zur Diagnostik verwertet (Zellzählung und Phase I-Reaktion).

Das Globulin stellt, wie das Albumin, einen löslichen Proteinkörper dar und läßt sich nur durch das ungleiche Verhalten zu gewissen Salzlösungen von letzterem unterscheiden. Die übliche Methode zur Differenzierung der zwei Proteinkörper besteht in der Fällung des Globulins durch eine neutrale Ammoniumsulfatlösung. Diese Methode ist aber eine unsichere, weil die Konzentration der Salzlösung durch den Einfluß verschiedener Momente (wie Luftfeuchtigkeit, Zimmertemperatur usw.) veränderlich ist. Die Phase I-Reaktion gibt demnach keinen Aufschluß über die genauen Mengenverhältnisse, sondern zeigt nur die relative Vermehrung des Globulins an, zumal sich an dem Niederschlag auch eine kleine Albuminfraktion, welche mit dieser Methode nicht immer zu trennen ist, beteiligen kann. Dazu kommt noch der Umstand, daß die Beurteilung des Resultates dadurch, daß sie hauptsächlich von dem Gesichtssinn des Untersuchers abhängig ist, eine stark subjektive ist. Um diesen Mängeln abzuhelfen, wurden viele Modifikationen vorgeschlagen. Nach *Bisgaard* wird der Liquor stufenweise verdünnt und in den Verdünnungen mittelst Ammoniumsulfat das Globulin aus-



gefällt, wobei der Verdünnungsgrad, bei welchem die Ausfällung erfolgt, eine zahlenmäßige Beurteilung gestattet. Andere Autoren verwenden statt der Ammoniumsulfatlösung andere Reagenzien, wie z. B. *Noguchi* (Buttersäure), *Sabatin* (Natrium carbonicum-Essigsäure), *Pandy* (Carbolsäuremethode) usw. Hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Resultate sind aber alle Modifikationen der originalen Ammoniumsulfatmethode analog.

Bei uns kam die Originalmethode zur Anwendung, und sie ergab eine viel geringere Zahl von positiven Resultaten als bei anderen Autoren. Ein Vergleich mit den anderen Reaktionen ergibt, wie die folgende Tabelle zeigt, bei positiver Phase I-Reaktion nur mit der Lange-Reaktion (77,6%), bei negativer nur mit dem Liquor-Wassermann (77,35%) eine weitergehende Übereinstimmung.

Tabelle XIV.

		Phase I-Reaktion positiv (71)	Phase I-Reaktion negativ (58)
Blut-Wassermann	posit.	41 (57,74%)	28 (52,83%)
	negat.	29 (40,48%)	24 (45,27%)
Liquor-Wassermann	posit.	35 (49,29%)	12 (22,64%)
	negat.	35 (49,29%)	41 (77,3%)
Lange	posit.	55 (77,6%)	24 (45,27%)
	negat.	16 (22,53%)	29 (54,71%)

Bei der tuberkulösen Meningitis ist der Reichtum des Liquors an Proteinsubstanzen nach *Hohn* auf den Umstand zurückzuführen, daß hierbei die Wand der kleinen Gefäße während des langen Verlaufes der Erkrankung einem fortwährenden Reiz unterworfen ist, wodurch die Exsudation gesteigert wird. Bei syphilitischen Prozessen liegen die Verhältnisse analog, da sich auch hier der pathologische Prozeß um die kleinen Gefäße abspielt und so die Möglichkeit einer Gefäßreizung und stärkeren Exsudation gegeben ist. So läßt sich die Globulinvermehrung im syphilitischen Liquor leicht begreifen. Ähnliches gilt für die multiple Sklerose, bei welcher die Phase I-Reaktion immer positiv ausfällt. Daß das, wie *Momose* nachweisen konnte, bei Syphilis stark vermehrte Blutglobulin infolge der gesteigerten Exsudation in die Spinalflüssigkeit gelangt, ist leicht verständlich, und auch die Ansicht von *Leredde*, nach welcher das Mengenverhältnis des Globulins und Albumins in der Spinalflüssigkeit sich nach jenem im Blute richtet, wird durch die Übereinstimmung der Resultate von Blut-Wassermann (56,09% positiv) und Phase I-Reaktion (57,6% positiv) bestätigt.

Es fragt sich nun, ob das Globulin, welches sich bei Syphilis in vermehrter Menge im Blute findet, identisch ist mit jenem Körper, der durch Ammoniumsulfat aus dem Liquor ausgefällt wird, mit anderen Worten, ob es sich beim Zusammentreffen der positiven Wassermann-Reaktion im Blut und der Globulinvermehrung im Liquor um einen Zufall handelt, dem keine weitere immunbiologische Bedeutung zu-



kommt. Das Serumglobulin ist ein kombinierter Globulinkörper (Euglobulin, Pseudoglobulin), welcher sich immer mit anderen Proteinsubstanzen verbunden im Blutserum findet, und der, um in das entzündliche Exsudat zu gelangen, eine tierische Membrane (Gefäßwand) passieren muß. (Vgl. meine Arbeit: Über den Mechanismus der Komplementinaktivierung durch ultra-violette Strahlen.) Wir müssen daher das Globulin, welches wir im Liquor vermehrt finden, wohl als ein durchfiltriertes Blutglobulin betrachten, was aber nicht hindert, daß es qualitativ von dem des Blutes verschieden sein kann. Diese Verschiedenheit ist m. E. einer der Faktoren, welcher beim *Liquor* den Parallelismus zwischen Wassermann- und Phase I-Reaktion verhindert, und ich möchte die Ursache der Divergenz beider Reaktionen darin sehen, daß sich beide Reaktionen auf verschiedene Reaktionskörper beziehen. Das mittels der Phase I-Reaktion nachweisbare Liquorglobulin ist, infolge seiner Filtration durch eine tierische Membrane, von dem durch Ammoniumsulfat aus dem Blutserum ausfällbaren Globulin, welch letzteres nach einigen Autoren der Träger des Reaktionskörpers bei der Wassermann-Reaktion im Blute ist, qualitativ verschieden.

Anhang.

Die nervösen Symptome der Tertiärsyphilitischen.

Die 51 tertiären Fälle klagten fast übereinstimmend über irgendein Symptom von seiten des Nervensystems. Welcher Art die Beschwerden waren und wie häufig sie beobachtet wurden, geht aus folgender Tabelle hetvor:

Symptom	Fälle
Cephalalgie	22
Ohrensausen	6
Gliederschmerzen	5
Omalgie	7
Schwindel	4
Sprachstörung	4
Lumbago	4
Parästhesien	4
Gedächtnisschwäche	2
Störung der Bewegung des Armes	2
Gürtelgefühl, Agrypnie, Lichtscheu, Schläfrigkeit, Anosmie, Palpitation, lanzinierende Schmerzen, Sehstörungen, Störung der Zungenbewegung, erschwertes Mundöffnen, Darmstörung, gesteigertes Wärmegefühl	je 1 Fall

Die Reflexe waren bei 24 Fällen gesteigert, bei 11 Fällen abgeschwächt, bei 16 Fällen fehlend.

Art des Reflexes	gesteigert	abgeschwächt	fehlend
Knie-	20	1	1
Cremaster-	0	2	9
Bauchdecken-	1	2	2
Periostal- und Sehnen-	3	0	0
Pupillen-	0	3	0
Plantar-	0	1	1
Babinski-	0	2	3

Außerdem wurden beobachtet: Pupillendifferenz 2 mal, Romberg 1 mal und Zittern der Augenlider 1 mal. Irgendwelcher konstanter Zusammenhang zwischen all diesen Symptomen und den Liquorveränderungen war nicht zu konstatieren. Über das Alter der Infektion, in welchem die genannten Symptome erstmalig



auftraten, machten 36 Kranke, welche den Zeitpunkt der Infektion genau angeben konnten, folgende Angaben:

Infektionsalter	Krankenzahl
1—5 Jahre	9
6—10 „	11
11—15 „	6
16—20 „	3
21—30 „	4
31 darüber	3

Zusammenfassung.

1. Bei Tabes dorsalis ist die Wassermann-Reaktion im Liquor in 73,68% der Fälle positiv, d. h. also etwas häufiger positiv als im Blute (68,42%). Die Lange-Reaktion geht dem Liquor-Wassermann, die Phase I-Reaktion dem Blut-Wassermann völlig parallel. Unter den Fällen mit positivem Blut-Wassermann finden sich 84,61% mit positiver Liquor-Wassermann- und Lange-Reaktion, 69,23% mit positiver Phase I-Reaktion. Von den Fällen mit negativem Blut-Wassermann gaben 50% positive Liquor-Wassermann- und Lange-Reaktion, 66,7% positive Phase I-Reaktion. Die Spinalflüssigkeit bei Tabes dorsalis gibt also in mehr als der Hälfte der Fälle irgendeine pathologische Reaktion, besonders wenn der Blut-Wassermann positiv ist. Aus dem negativen Ausfall der Wassermann-Reaktion allein ist ein Schluß auf die Integrität der Spinalflüssigkeit nicht zulässig.

2. Die Dementia paralytica gab zu 88,88% positiven Liquor-Wassermann, eine Zahl, die etwas niedriger ist, als beim Blut (100%). Die Lange-Reaktion fiel in 100%, die Phase I-Reaktion in 66,66% der Fälle positiv aus. Die vier Reaktionen nähern sich in ihren positiven Werten, in den negativen zeigen nur Blut-Wassermann und Lange-Reaktion eine Übereinstimmung.

3. Bei Syphilis spinalis fanden wir den Liquor-Wassermann in 48,57% der Fälle positiv; diese Zahl ist kleiner als die beim Blut (51,42%). Die Lange-Reaktion gab in 68,57%, die Phase I-Reaktion in 57,14% ein positives Resultat. Nur bei positivem Ausfall der Wassermann-Reaktion im Blute kann auch mit einem positiven Ausfall der drei Liquor-Reaktionen in größerem Umfang gerechnet werden, der negative Blut-Wassermann dagegen gestattet diesbezüglich keinerlei Schlüsse.

4. Bei Syphilis cerebralis fanden wir den Liquor-Wassermann in 18,18% der Fälle positiv, also viel seltener als im Blute (54,54%), dagegen traten die Lange- und Phase I-Reaktion in 63,63% der Fälle positiv auf. Die Resultate der drei Liquor-Reaktionen gehen bezüglich des positiven Ausfalles ganz auseinander; in dem negativen Ausfall ist eine, wenn auch undeutliche Annäherung konstatierbar. Alles in allem zeigt sich in dieser Gruppe eine augenscheinliche Divergenz der Resultate der Reaktionen.



5. Bei Syphilis tertiaria war der Liquor-Wassermann in 14%, die Lange- und Phase I-Reaktion in 50,98% der Fälle positiv. Bei den Fällen mit positivem Liquor-Wassermann ergaben auch die anderen zwei Liquor-Reaktionen meistenteils ein positives Resultat, bei den Fällen mit negativem Liquor-Wassermann ist dagegen eine solche Annäherung der Resultate nicht nachweisbar. Die Lange-Reaktion stimmt in den negativen Fällen größtenteils mit der Wassermann-Reaktion überein, es besteht aber keine Übereinstimmung zwischen ihr und den anderen zwei Reaktionen. Bei den Fällen mit positiver Phase I-Reaktion fiel die Lange-Reaktion meist positiv aus. Bezüglich der negativen Reaktion stimmt die Phase I-Reaktion fast völlig mit der Wassermann-Reaktion überein. Das sonstige Verhalten ist ganz regellos.

6. Wenn man die Syphilis tertiaria mit Tabes und Paralyse bezüglich der Resultate der Liquor-Reaktionen vergleicht, so findet man in den positiven Resultaten keine Übereinstimmung.

7. Den höchsten Prozentsatz von positivem Liquor-Wassermann findet man bei Paralyse (88,88%), den zweithöchsten bei Tabes (73,68%); bei Hirnsyphilis, Spinalsyphilis und Syphilis III ist er sehr niedrig. Der Blut-Wassermann stimmt nur bei Paralyse mit dem Liquor-Wassermann überein, bei den anderen Krankheiten ist dies nicht der Fall. Mit Ausnahme der Tabes pflegt die positive Wassermann-Reaktion häufiger im Blut als im Liquor aufzutreten. Der Reaktionskörper im Liquor stammt m. E. aus dem Blutserum, aus welchem er infolge einer durch eine pathologische Reizung gesteigerten Permeabilität der Meningen in die Spinalflüssigkeit gelangt.

9. Lange-Reaktion trat bei Paralyse in 100%, bei Tabes in 73,68% und bei den anderen Krankheiten in über der Hälfte der Fälle positiv auf. Sie stellt demnach die bedeutungsvollste Liquor-Reaktion dar. Was den Reaktionskörper bei dieser Reaktion anlangt, so betrachte ich ihn als eine Art löslicher Proteinsubstanz.

10. Die Phase I-Reaktion stellt sich bei Tabes zu 68,42%, bei Paralyse zu 66,66%, bei Hirnlues zu 63,63% positiv. Bei den anderen Krankheiten ist ihr Prozentsatz geringer als 60%.

11. Unter den Nervensymptomen, welche bei Syphilis III häufig angetroffen werden, überwiegen die sensiblen Reizungen (Cephalalgie, Schulterschmerz, Gliederschmerz, Ohrensausen usw.), hingegen treten motorische Störungen selten auf. Unter den objektiven Symptomen findet man häufig eine Steigerung der Reflexe, und zwar erweist sich der Kniereflex am häufigsten gesteigert.

12. Die Nervensymptome bei Syphilis III treten am häufigsten im 6. bis 11. Jahre der Infektion auf.



(Aus der dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik München
[Dir. Prof. Dr. *Leo Ritter v. Zumbusch*].)

Über die nichtspezifische Epididymitis.

Von
Dr. Carl Schumacher.

(Eingegangen am 11. September 1922.)

Unter diesem Titel möchten wir diejenigen Epididymitiden bzw. Orchiepididymitiden zusammenfassen, die weder durch Gonorrhöe oder Lues bedingt sind, noch mit einer derjenigen nicht venerischen Infektionskrankheiten in Zusammenhang stehen, in deren Verlauf erfahrungsgemäß Orchiepididymitiden ab und zu auftreten. Es seien hier nur genannt Tuberkulose, Lepra, Malaria, Typhus, Rotz, Parotitis Epidemica, Variola, Varicellen und Sepsis. Daß die Erkrankung keineswegs so selten ist wie noch *Kappis* in seiner verdienstvollen Arbeit annahm, zeigen die weiteren Publikationen von *Dorn, Flesch-Thebesius* und *Schaeffer.* Es wurde sogar eine gewisse Zunahme der Erkrankung in der Nachkriegszeit festgestellt, was auch wir bestätigen können. Unsere 6 mitgeteilten Fälle stammen sämtlich aus dem letzten $^3/_4$ Jahr. Das Leiden ist im allgemeinen für den davon Befallenen relativ harmlos. Es bereitet ihm in der Regel nur sehr mäßige oder gar keine Schmerzen und führt nur in den seltensten Fällen zur Abnahme der Potenz und nur bei Doppelseitigkeit unter Umständen zur Sterilität. Seine Hauptbedeutung liegt in den diagnostischen Schwierigkeiten, die es bereiten kann und in den mehr oder minder schweren Folgen, die dem Patienten in körperlicher und psychischer Hinsicht aus einer Fehldiagnose erwachsen können. Da die Erkrankung bald mehr akut bald mehr chronisch beginnen und verlaufen kann, so kommen alle erdenklichen Verwechslungen vor, namentlich solche mit Gonorrhöe, Lues und Tuberkulose. Besonders letztere Erkrankung, die oft nur schwer auszuschließen ist, hat schon zu sehr zahlreichen, zum größten Teil sicher unnötigen, meist allerdings ja nur einseitigen Kastrationen geführt. Im günstigsten Falle ist der Patient dann, durch Preisgabe eines so wichtigen Organes, von der Frucht an Genitaltuberkulose zu leiden befreit.

Da der nichtspezifischen Nebenhodenerkrankung, trotz der bereits vorhandenen, aber in den verschiedensten Fachzeitschriften zerstreuten



Veröffentlichungen von chrirugischer, urologischer wie dermatologischer Seite, scheinbar doch noch nicht überall die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt wird, so sei es mir gestattet, an eigenen, wie an Fällen aus der neueren Literatur die Erkrankung einer möglichst einheitlichen Betrachtung zu unterziehen.

Zunächst zu unseren Fällen:

Fall I. Jungverheirateter Arzt, 33. J., nie geschlechtskrank, nie Ausfluß aus Urethra, von jeher stark nervös. Nach protrahiertem mehrmals repetiertem Coitus cum uxore schmerzhafte Anschwellung des linken Nebenhodens und Samenstranges. *Befund*: Innere Organe o. B. Lebhafte Reflexe, Tremor der ausgestreckten Finger. WaR. —. *Urin*, frisch gelassen, sauer, Alb. —, Sacch. —, I. und II. klar. Im Sediment geringe Mengen Leukocyten, einzelne Epithelien. Kein Ausfluß aus Harnröhre. Mündung nicht verklebt. Im mühsam gewonnenen Harnröhrenabstrich Epithelien, wenig Eiterkörperchen und einzelne grampositive Kokken. Prostata und Prostatasekret o. B. Samenblasen nicht palpabel. Linker Samenstrang leicht geschwollen, linker Nebenhoden druckempfindlich, fast auf das Doppelte vergrößert. Bettruhe, feuchte Umschläge, Hochlagerung des Scrotums. In zwei Tagen Erscheinungen restlos zurückgegangen. Go. nachträglich auch noch durch Provokation ausgeschlossen.

Fall II. 26jähriger cand. med., nie ernstlich krank, vor 5 Jahren unkomplizierte Go. (insbesondere keine Nebenhodenentzündung), damals nach Provokation geheilt entlassen, sonst nie gechlechtskrsnk. Urin stets klar, keine Flocken. Starker Neurastheniker. Nach längere Zeit hindurch fortgesetzten Exzessen in Baccho et venere plötzlich auftretende Schwellung des rechten Samenstranges und Nebenhodens. *Befund*: Innere Organe o. B. Ziemlich lebhafte Reflexe, Tremor der ausgestreckten Finger. WaR. —. *Urin*, frisch gelassen, sauer, Alb. —, Sacch. —, I. und II. klar, keine Flocken. Im Sediment Harnröhrenepithelien und geringe Mengen E. K., keine Bakterien, Go. negativ. Kein Ausfluß aus Harnröhre, Mündung nicht verklebt. Im mühsam gewonnen Harnröhrenabstrich Epithelien, vereinzelte E. K., spärliche grampositive Kokken, Go. negativ. Prostata und Prostatasekret o. B. Samenblasen nicht palpabel. Geringe Schwellung des rechten Vas Deferens. Rechter Nebenhoden um die Hälfte vergrößert, von glatter Oberfläche, druckschmerzhaft, fühlt sich etwas hart an. Rechter Hoden o. B. Bettruhe, feuchte Umschläge, Hochlagerung des Scrotums. Nebenhodenpunktion abgelehnt. Rückgang zur Norm nach 2 Tagen. Auch bei der etwa 2 Wochen später ausgeführten Provokation keine Go. nachweisbar.

Fall III. 30jähriger Pat., verheiratet, nie geschlechtskrank. Nur matrimonieller Verkehr. Vor zwei Monaten ohne ersichtlichen Grund geringer schleimiger Ausfluß aus Harnröhre. Von Privatarzt behandelt, Go. stets negativ, nur Selbstinjektionen. Im Verlaufe der Behandlung, während Pat. des öfteren Rad fuhr, entstand eine nur wenig schmerzhafte Anschwellung des linken, später auch des rechten Nebenhodens, Schwellung rechts jetzt bereits wieder zurückgegangen. Kommt nur einmal zur Konsultation, da ihn eine harte Stelle im linken Nebenhoden ängstigt. *Befund*: Innere Orgne, insbesondere Lunge, o. B. *Urin*, frisch gelassen, sauer, Alb. —, Sacch. —, I. uns II. klar mit vereinzelten Flöckchen. Im Sediment geringe Mengen E. K. und Schleim und eiterhaltige Flöckchen. Vereinzelte grampositive Stäbchen und Kokken. Harnröhre kein Ausfluß, Mündung nicht verklebt. Im Abstrich Epithelien, vereinzelte E. K., wenig grampositive Stäbchen und Kokken. Im Schwanzteil des linken Nebenhodens, der nur mehr wenig vergrößert ist, sich normal anfühlt, fast bohnengroße, derbe, nicht druckempfindliche, gut abgrenzbare Einlagerung mit glatter Oberfläche. Linker Hoden, linker Samenstrang o. B.



Auf der rechten Seite vollkommen normaler Befund. Prostata, Prostatasekret o. B. Samenblasen nicht palpabel.

Fall IV. 52jähriger Pat., Bäcker, früher nie ernstlich krank, 1911 Lues I. WaR. im Verlaufe der antiluetischen Kur mehrmals negativ. Auch in Folgezeit stets negativer WaR. 1917 unkomplizierte Go. (insbesondere keine Epididymitis). Nach Provokation geheilt entlassen. Urin seitdem stets klar, ohne Fäden. 1922 nach längerem anstrengendem Marsche mit schwerem Gepäck und starker Durchnässung leichtes Ziehen in rechtem Samenstrang und Hoden. In den folgenden Tagen langsam auftretende, nur wenig schmerzhafte Anschwellung des rechten Nebenhodens und Samenstrangs. Zuerst anderwärts behandelt, kein Ausfluß, Go. nicht nachweisbar. Da Schwellung nicht zurückgeht, sucht Pat. die Klinik auf. *Befund*: Kräftiger Mann. Über beiden Lungenspitzen leichte Schallverkürzung und etwas verschärftes und verlängertes Expirium, keine Rg. Röntgenologisch starke Hiluszeichnung und leichte cirrhotische Strangzeichnungen nach der Spitze zu, Pirquet —, WaR. —, keine Nachtschweiße. Keine Anhaltspunkte für floride Tbc. Urin, frischgelassen, I. und II. klar, keine Fäden. Reaktion sauer, Alb.—, Sacch.—. Im Sediment geringe Leukocytenmenge, wenig Epithelien, Bakterien —, Go. —. Ziehlpräparat Tbc. —. Steril entnommener Urin, Kultur steril. Tierversuch Tbc.—, kein Ausfluß aus Harnröhre. Öffnung nicht verklebt. Im Abstrich vereinzelte E.K.-Epithelien und spärlich grampositive Kokken und Stäbchen. Prostata, Prostatasekret o. B. Samenblasen nicht palpabel. Rechter Nebenhoden um die Hälfte angeschwollen, etwas härter als links, von glatter Oberfläche, kaum druckschmerzhaft. Im Schwanz und Kopfteil je eine kirschkerngroße Verhärtung fühlbar. Samenstrang als Gänsefederkiel dicker glatter Strang tastbar. Entsprechende Organe der linken Seite o. B. Prostata, Prostatasekret o. B. Samenblasen nicht palpabel. Go. auch nach Provokation mit Gonargin nicht nachweisbar. Auf Tuberkulin weder lokale noch allgemeine Reaktion. Temperatur ständig normal. Bettruhe. Umschläge mit essigsaurer Tonerde und Ichthyolvaseline, Hochlagerung des Scrotums. Schwellung innerhalb 20 Tagen fast vollständig zurückgegangen, rechter Nebenhoden nur mehr wenig vergrößert. Im Kopf und Schwanzteil je ein kirschkerngroßer derber gut abgrenzbarer glatter Knoten. Samenstrang noch etwas verdickt. Mit Suspensorium auf seinen Wunsch hin entlassen.

Fall V. Studienrat, 50 J., nie ernstlich krank, jedoch von jeher stark nervös, nie geschlechtskrank, sehr starke Libido. Fast täglich Coitus interruptus cum uxore. Vor einem halben Jahre nach heftigem und länger dauerndem Coitus entwickelte sich im Laufe einer Woche eine wenig schmerzhafte Anschwellung des rechten Nebenhodens. Stand 4 Monate anderwärts in spezialärztlicher Behandlung. Kein Ausfluß, Go. nie nachweisbar. WaR. mehrmals negativ. Mit Aolaneinspritzungen behandelt. Im Laufe der Behandlung schwoll auch linker Nebenhoden vorübergehend an. Da rechter Nebenhoden noch immer geschwollen, kommt Pat. in die Klinik aus Furcht vor Nebenhoden-Tbc. *Befund.*: Mittelgroßer, blasser, sehr aufgeregter, stark neurasthenischer Pat., mit lebhaft gesteigerten Reflexen. Innere Organe, insbesondere Lunge O. B. Pirquet negativ. *Urin*, frisch gelassen, sauer, Alb. —, Sacch. —, I. und II. klar mit Flocken und Fädchen. Urinsediment mikroskopisch: Schleimfäden mit Epithelien, Eiterkörperchen und nur sehr wenigen grampositiven Stäbchen, z. T. auch intracellulär liegend. Kein Ausfluß aus Harnröhre, Öffnung nicht verklebt. Im Abstrich Epithelien, vereinzelte E. K. und wenig grampositive Stäbchen. Prostata im ganzen leicht vergrößert, etwas derb, besonders rechts, jedoch nicht druckempfindlich. Prostatasekret geringe Mengen E. K. und wenig grampositive Stäbchen, keine Go. Ziehlpräparat Tbc. negativ. Steril entnommener Urin mikroskopisch und kulturell steril. Rechter Nebenhoden im Verhältnis zum linken um die Hälfte vergrößert, fühlt sich im ganzen etwas derb



an und zeigt im Schwanzteil einen harten daumennagelgroßen schmerzhaften Knoten, von etwas unebener Oberfläche. Rechter Hoden o. B. Samenstrang leicht verdickt, etwas ungleichmäßig. Scrotalhaut nirgends mit Hoden oder Nebenhoden verwachsen. Linker Samenstrang, Hoden und Nebenhoden o. B. Punktat des rechten Nebenhodens ergibt keinen Befund. Go. auch nach Provokation nicht nachweisbar.

Fall VI. 22jähriger cand. med., stark nervös, als kleines Kind Masern, Mumps, damals keine Hodenentzündung, nie geschlechtskrank, nie Ausfluß. Hat noch keinerlei sexuellen Verkehr gehabt. Im Anschluß an zweitägige anstregende Skitour, bei der Pat. mehrmals hinstürzte, ohne sich jedoch die Hoden zu quetschen, trat eine nur wenig schmerzhafte Anschwellung des rechten Nebenhodens, später auch des rechten Samenstranges auf. Anfangs anderwärts behandelt mit Bettruhe, Umschlägen und Caseosaneinspritzungen. Auch damals keinen Ausfluß, Go. negativ, Urin I. und II. angeblich klar bis auf kleinste Fädchen. Fährt, da Nebenhodenschwellung innerhalb eines Monats fast zurückgegangen, in Urlaub. Im Anschluß an die 12stündige Eisenbahnfahrt neuerliche Anschellung mit leichten Schmerzen. Mußte daheim zeitweilig zu Bett liegen. Kommt nach etwa einem Monat hierher aus dem Urlaub zurück und begibt sich bald darauf in die Klinik, da seit zwei Tagen die Geschwulst am Nebenhoden an einer Stelle nach außen durchgebrochen ist. *Befund*; Kräftiger, sehr leicht erregbarer Pat. mit lebhaften Reflexen. Innere Organe, insbesondere Lungen o. B. Temperatur normal. *Urin*, frisch gelassen, sauer, Alb. —, Sacch. —, I. und II. klar, mit ganz vereinzelten Fädchen, bestehend aus Schleim, Epithelien, E. K. und wenigen extracellulär gelegenen kleinsten gramnegativen wie gramlabilen Diplokokken. Go. —. (Steril entnommener Urin. Kultur steril.) Kein Ausfluß aus Urethra, Mündung nicht verklebt. Im Abstrich wenig E. K. Epithelien und spärlich kleinste gramnegative wie gramlabile Diplokokken. Prostata, Prostatasekret, Samenblasen o. B. Rechter Nebenhoden bis auf Hühnereigröße angeschwollen, derb, kaum schmerzhaft, ist nur schwer von dem ebenfalls leicht geschwollenen etwas weniger derben Hoden abgrenzbar. Rechter Samenstrang verdickt. Die rechte Scrotalhälfte leicht ödematös, an der Grenze von rechten Hoden und Nebenhoden an der Innenseite in gut Pfennigstückgroßer Ausdehnung mit dem Nebenhoden resp. Hoden verwachsen und infiltriert. Aus zwei Fisteln entleert sich gelblicher Eiter, der die oben bereits geschilderten Diplokokken fast in Reinkultur extra- wie intracellulär enthält. Mikroskopisch und kulturell kein Anhaltspunkt für Gonokokken und Tbc. Kultur mehrmals ausgeführt. Tierversuch mit Absceßeiter, Tbc. negativ. Go. auch nach Provokation nicht nachweisbar. Nach gut $1^1/_2$ monatiger konservativer Therapie haben sich die Fisteln geschlossen, nachdem sich ziemliche Mengen von Samenkanälchen durch sie entleert hatten. Rechter Nebenhoden jetzt nur mehr wenig vergrößert, von ziemlich derber Konsistenz, mit zahlreichen harten bis kirschkerngroßen Einlagerungen. Rechter Hoden ebenfalls derb, glatt, haselnußgroß. Scrotum an Stelle der vernarbten Fisteln eingezogen und mit dem Nebenhoden verwachsen. Vas def. noch etwas verdickt, nicht druckempfindlich. Prostata, Prostatasekret, Samenblasen o. B. Nachuntersuchung 6 Monate später. Rechter Hoden und Nebenhoden nicht mehr voneinander abgrenzbar, auf kaum kirschgroßes derbes Gebilde eingeschrumpft und mit Scrotalhaut verwachsen. Rechter Samenstrang verkürzt. Vas def. als glatter derber Strang fühlbar. Linker Hoden und Nebenhoden o. B. Urin I. und II. klar mit vereinzelten feinsten Fädchen, bestehend aus Schleim und E. K. Die oben angegebenen kleinsten Diplokokken nicht mehr nachweisbar.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Es handelt sich bei unseren Fällen um eine gewöhnlich nicht sehr schmerzhafte, bald akut, bald mehr schleichend auftretende Schwellung des Nebenhodens, in deren Verlauf



in den meisten Fällen harte, ziemlich scharf umschriebene Knoten von glatter selten etwas unebener Oberfläche im Caput wie in der Cauda sich ausbilden. In zwei Fällen mehr minder starke Mitbeteiligung des zugehörigen Hodens. Das Vas def. ist ebenfalls geschwollen, leicht schmerzhaft, glatt, seltener unregelmäßig verdickt. Es wird manchmal erst nach Eintritt der Nebenhodenschwellung befallen. In unseren Fällen fehlt die zuweilen beobachtete Hydrocele. Ergriffen wird in der Regel anfangs nur ein Nebenhoden, doch kommen Rezidive auf derselben wie auf der anfangs verschont gebliebenen Seite vor. In einem Falle Verlötung des Scrotums mit der Epididymis resp. Testis, Absceß und Fistelbildung. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 22 und 52 Jahren. Das Allgemeinbefinden ist, abgesehen von den durch den lokalen Prozeß bedingten Erscheinungen, so gut wie gar nicht gestört. Je nach dem Verlaufe lassen sich folgende Fälle unterscheiden: Abortive, die sich spätestens einigen Tagen restlos zurückbilden (I u. II) akute wie subakute (III u. IV) sowie chronische (V u. VI). In den voll zur Entwicklung gekommenen Fällen kommt es zu dauernden Veränderungen. Bilden sich Verhärtungen, so sprechen wir mit *Flesch-Thebesius* von einer sklerosierenden, bilden sich Abscesse, von einer abscedierenden Form. Besonders hervorheben möchte ich, daß A in keinem Falle die Epididymitis in Zusammenhang gebracht werden konnte mit Go., Lu., Tbc. oder einer der anderen eingangs erwähnten Infektionskrankheiten; B in allen unseren Fällen ein wenn auch manchmal nur ganz geringer Reizzustand der Urethra oder Prostata nachweisbar war; C in allen unseren Fällen der Nebenhodenentzündung ein Trauma vorausging; dieses ist meist allerdings nur leichter und allgemeinerer Art, dafür aber von längerer und sich öfter wiederholender Einwirkung. D. Bei einem Teil der Fälle bestand auch schon vor Auftreten der Epididymitis nervöse Reizbarkeit (I, II, V u. VI).

Punkt A erledigt sich aus der Anamnese wie aus dem Fehlen der für die betreffenden Erkrankungen charakteristischen Merkmale eigentlich von selbst. Es sei nur auf Fall II und IV kurz eingegangen, die in ihrer Anamnese eine lange Jahre zurückliegende, restlos ausgeheilte Gonorrhöe aufweisen. Um zu entscheiden, ob wir nun auch sie zur nicht spezifischen Nebenhodenentzündung rechnen dürfen, muß Folgendes berücksichtigt werden. Die Frage der nicht spezifischen Epididymitis ist wohl in den weitaus meisten Fällen eng verknüpft mit der der nicht spezifischen Urethritis. *Barlow* schied bei der Bearbeitung der nicht spezifischen Urethritis rücksichtslos jedweden Fall mit gonorrhoischer Anamnese aus. Ähnlich streng urteilt auch *Deutsch*. Einen mehr vermittelnden Standpunkt nehmen *Adrian* und *Lippschütz* ein, ohne indes genauere Grenzen zu ziehen. Es ist schon schwierig zu unterscheiden, wann hört die durch die Gonokokken bedingte und unter-



haltene Urethritis auf, und fängt der in vielen Fällen zurückbleibende sogenannte postgonorrhoische Katarrh an. Ungleich schwieriger aber ist die Unterscheidung eines nicht spezifischen von einem postgonorrhoischen Katarrh. Sie dürfte ohne genaue Anamnese klinisch wie bakteriologisch höchstens auf der Akme mit einiger Sicherheit möglich sein, da dort das beträchtliche Prävalieren einer bestimmten Bakterienart zu Gunsten der nicht spezifischen Erkrankung ausgelegt werden kann. Also in den meisten Fällen sind wir wohl doch rein auf die Anamnese, d. h. auf die Intelligenz und die Wahrheitsliebe des Patienten angewiesen. Wir glauben nun aus rein praktischer Überlegung heraus unter Berücksichtigung der ausführlichen Arbeit *Baermanns*, der in den nach gonorrhoischen Epididymitiden zurückbleibenden Knoten noch nach 1—2 Jahren Gonokokken nachweisen konnte, folgende Einschränkung aufrecht erhalten zu müssen. Nur diejenigen Epididymitiden mit einer gonorrhoischen Anamnese dürfen praktisch als wirklich unspezifisch angesprochen werden, die nicht durch eine Mittbeteiligung der Prostata, Samenblasen und insbesondere der Nebenhoden kompliziert gewesen waren. Die vollständige Abheilung der Gonorrhöe muß nach erfolgter Provokation durch zahlreiche Präparate erbracht sein, auch muß zwischen der Abheilung der Gonorrhöe und dem Auftreten der als nicht spezifisch zu deutenden Epididymitis ein mindestens 3jähriger vollkommen erscheinungsfreier Zwischenraum liegen. Diesen Bedingungen genügen unsere beiden Fälle vollauf. *Schäffer* nimmt in seiner Arbeit über die nichtspezifische Epididymitis einen noch nachsichtigeren Standpunkt ein, da unter seinen 67 Fällen 39 eine abgeheilte Gonorrhöe ohne genauere sonstige Angaben in der Anamnese aufweisen.

Ad B. Nach *Kocher* können von drei Seiten Reize auf den Nebenhoden einwirken, welche eine Entzündung desselben bedingen. 1. Es trifft eine Gewalt von außen den Nebenhoden (traumatische Form). 2. Es werden Entzündungserreger von der Urethra auf dem Wege über das Vas def. zugeführt (urethrale Form). 3. Es können Entzündungserreger von irgend einer erkrankten Körperstelle fortgeleitet durch das Blut in den Nebenhoden gelangen und sich dort festsetzen (metastatische Form). 4. Wäre außerdem noch eine sogenannte idiopatische Form zu erwähnen, deren Ursache uns noch unbekannt ist. Sie verliert mit wachsender Erkenntnis der ätiologischen Faktoren ständig an Umfang und Bedeutung.

Die durch ganz erhebliche Traumen bedingten schweren Schädigungen des Nebenhodens glauben wir hier unberücksicht lassen zu können. Durch schwächere, namentlich öfters und regelmäßig einwirkende Reize bedingte Epididymitiden, auch solche, bei denen keine direkte Gewalteinwirkung auf das Organ selbst in Frage kommt, stehen unserer Ansicht nach mit der urethralen, manchmal wohl auch mit der

metastatischen Form, im engsten Zusammenhang, indem so wohl häufig die Entzündungserreger mobilisiert und in den Nebenhoden verschleppt werden können. Auch die metastatische Form läßt sich in einer Reihe von Fällen insofern auf die urethrale bringen, als nach der Ansicht mancher Autoren die Erreger zunächst auf dem Blutwege direkt, oder aber durch Vermittelung der Nieren mittels des Urins in die Urethra, Prostata, Samenblasen und von dort durch das Vas def. in den Nebenhoden gelangen können.

Wir ersehen hieraus, daß zweifellos der urethralen Form die weitaus größte Bedeutung zukommt und wollen sie deshalb auch in den Mittelpunkt unserer Betrachtung stellen. Wenn wir vor oder zu Beginn einer nichtspezifischen Epididymitis in der Harnröhre oder Prostata oder in den Samenblasen eine wenn auch noch so geringgradige Entzündung finden und im ganzen übrigen Körper keinen krankhaften Prozeß nachzuweisen vermögen, von dem die Nebenhodenentzündung ihren Ausgang hätte nehmen können, so dürfen wir wohl mit einer ziemlichen Wahrscheinlichkeit den Ausgangspunkt der Epididymitis in den obigen Entzündungszuständen suchen. Finden sich endlich dazu noch im Ausgangspunkte, wie im erkrankten Nebenhoden selbst dieselben Bakterien, so erhöht sich diese Wahrscheinlichkeit fast zur Gewißheit.

Kappis beobachtete in seinen Fällen nichtspezifischer Epididymitis Leukocyten im Urin und zuweilen auch zu Anfang gewisse Reizerscheinungen der hinteren Harnröhre und Prostata. Er hält für seine durch gewöhnliche Eitererreger bedingten Fälle den uretralen Infektionsmodus für den wahrscheinlichsten, scheint aber die erwähnten Reizerscheinungen teilweise als Folge der Epididymitis zu betrachten, während wir sie lieber als das Primäre anschauen möchten. *Dorn* sowie auch *Flesch-Thebesius* suchen ihre Fälle durch die Annahme einer Staphyloämie zu erklären, indem wenig virulente Staphylokokken die Nieren ohne sie zu schädigen passieren und so durch die Harnwege und das Vas def. in den Nebenhoden gelangen. *Dorn* sucht diese Ansicht durch eine Bakteriurie, die er in 2 Fällen fand (allerdings nicht durch Uretherenkatheterismus nachwies) zu stützen. Wir glauben die Bakteriurie ungezwungener durch die in beiden Fällen vorhandene Prostatitis erklären zu können, wie wir überhaupt der Ansicht sind, daß für die Fälle beider Autoren wohl der rein urethrale Infektionsmodus der wahrscheinlichste ist, zumal ja soweit genauere Angaben über Urinsediment und Prostatesekret vorhanden sind — leider fehlen diese sehr oft —, Reizzustände in der Urethra posterior oder Prostata vorhanden waren und der Nachweis in einer Staphyloämie uns in keiner Weise erbracht erscheint. *Wildbolz* erwähnt durch Staphylokokken bedingte Fälle nicht spezifischer Epididymitis, die hämatogen entstanden seien. Da *Wildbolz* selbst hervorhebt, daß jegliche Zeichen einer Allgemeinerkrankung fehlen, liegt zum mindesten die Annahme einer urethralen Entstehung ebenso nahe. Leider fehlen auh hier Angaben über Urinsediment und Prostatasekret. Kurz erwähnt seien die zweifellos urethral bedingten Fälle von *Klausner* und von *Königsfeld* und *Salzmann* und von *Müller*. *Schäffer*, der ganz auf dem Boden der urethralen Infektion steht, fand bei 16 Punktionen nicht spezifischer Epididymitiden 12 mal gewöhnliche Eitererreger, 6 mal war das Punktat steril. *Stroink* wies in seinen vier Fällen die Erreger ebenfalls im Hodenpunktat nach. Es muß nur frühzeitig punktiert und auch das Kulturverfahren benutzt werden.



Wir konnten für all unsere Fälle leichte Reizzustände in der Urethra, in Fall V auch der Prostata nachweisen, obschon, abgesehen von Fall IV, bei dem die Nebenhodenentzündung im Verlaufe eines nichtspezifischen Harnröhrenkatarrhs auftrat, keine abnorme Sekretion aus der Harnröhre bei der Untersuchung bestand noch ihr vorausgegangen war. Es ist bei der Anamnese allerdings ja immer zu berücksichtigen, daß leichte Harnröhrenkatarrhe, da sie kaum Beschwerden zu machen brauchen, der Aufmerksamkeit des Patienten, manchmal aber auch des Arztes, entgangen sein könnten. Der frisch gelassene Urin war in sämtlichen Fällen sauer, frei von Eiweiß und Zucker, in der I. und II. Portion klar. In Fall III, V, VI enthielt er jedoch in beiden Portionen Floken und Fädchen. Im Sediment konnten wir, wie es auch von *Schaeffer* betont wird, in beiden Urinportionen in allen Fällen mikroskopisch mehr minder reichliche Leukocytenmengen, teilweise auch grampositive Stäbchen oder Kokken nachweisen. Derselbe Befund war im Abstrich der klinisch vollkommen reizlosen Harnröhre zu erheben. Gonorrhöe wurde in allen Fällen auch nach Provokation stets vermißt. Steril entnommener Urin wurde in den Fällen IV, V, VI kulturell untersucht und steril befunden. In Fall IV außerdem noch Tierversuch auf Tuberkulose negativ. In Fall VI ließen sich im Absceßeiter des Nebenhodens anfangs ausschließlich dieselben kleinsten gramnegativen wie gramlabilen Diplokokken nachweisen, die auch im Harnröhrenabstrich, daselbst aber nur spärlich und extracellulär, vorhanden waren. Durch mehrfache Kultur mit Absceßeiter und Urinsediment konnte Gonorrhöe, Tuberkulose, letztere auch noch durch Tierversuch ausgeschlossen werden (Gonorrhöe auch schon nach Anamnese, nie Geschlechtsverkehr, unwahrscheinlich). Leider kam Patient erst in die Klinik, als der Absceß des Nebenhodens bereits seit 2 Tagen aufgebrochen war. Wir glauben aber doch, die erwähnten Diplokokken als Krankheitsursache ansehen zu können, da sie wie schon betont anfangs im Absceßeiter in Reinkultur und ferner ja auch im Harnröhrenabstrich nachgewiesen werden konnten. Im weiteren Krankheitsverlauf wurden sie im Absceßeiter durch hämolysierendes Bact. poteus und grampositive Kokken überwuchert. Nebenhodenpunktion in Fall I, II, III und IV abgelehnt, in Fall V erfolglos.

Wir ersehen aus diesem kurzen Überblick, daß fast überall, wo genauere Angaben über Urethral, Prostatasekret und Urinsediment vorhanden sind, sich Reizerscheinungen, wenn auch manchmal nur geringgradiger Natur, in Urethra und Prostata nachweisen lassen. Wäre in allen Fällen nach dieser Richtung hin sorgfältig untersucht worden, so hätten sie sich wohl in den seltensten Fällen vermissen lassen. Für den urethralen Infektionsmodus spricht außerdem, wenn auch in bescheidenem Maße, das fast ständige Mitbefallensein des zugehörigen

Samenstranges, sowie die verhältnismäßig oft auftretenden Rezidive, namentlich die auf der bislang verschont gebliebenen Seite. Sie lassen sich doch ungezwungener durch einen Reizzustand der Urethra resp. Prostata als durch abermalige Metastasen erkennen. Liegt für einzelne Fälle nichtspezifische Epididymitis auch die hämatogene Infektion im Bereiche der Möglichkeit, so erscheint sie uns doch in keinem der hierhergehörenden Fälle sicher bewiesen, zumal der Nachweis der in Betracht kommenden Erreger im Blute unseres Wissens in keinem Falle erbracht ist. Ausgenommen sind hier natürlich diejenigen Fälle, die in Zusammenhang stehen mit einer der eingangs erwähnten Infektionskrankheiten oder solche, die durch klar zutage liegende septische Zustände bedingt sind. Z. B. der Fall von *Biland*. Auch ist noch der Möglichkeit zu gedenken, daß gegebenenfalls eine Sepsis einmal ihren Ausgangspunkt von einer Infektion der Urethralschleimhaut nehmen könnte. Aus den pathologisch-anatomischen Befunden eine Stütze für den hämatogenen Infektionsmodus der nichtspezifische Epididymitis zu erbringen, ist schwierig, da selbst für sicher metastatisch bedingte Fälle der histologische Befund im wesentlichen dem der fortgeleiteten Entzündung gleicht. Auch hier nimmt nach *Simmonds* der Prozeß vom Innern der Kanälchen seinen Ausgang. Erschwerend kommt noch hinzu, daß sich in manchen Fällen neben der Bakteriämie eine lokale Erkrankung im uropoetischen System vorfindet. Es erscheint uns daher doch richtiger und zweckdienlicher, den Ausgangspunkt der nichtspezifischen Epididymitis in einer, wenn auch geringgradigen Urethritis oder Prostatitis zu suchen. Hierfür sind ja auch in fast allen Fällen objektive Zeichen vorhanden, wenn nur mit der genügenden Sorgfalt danach gesucht wird. Wir halten uns so an wirklich Vorhandenes, ohne uns in Hypothesen zu verlieren, und der Erkrankung wird viel Unverständliches genommen. Daß nichtspezifische Urethritis resp. Prostatitis eine nichtspezifische Epididymitis, sei sie akuter oder chronischer Natur, nach sich ziehen kann, ist ja etwas durchaus Verständliches. Zudem ist die nichtspezifische Urethritis unserer Erfahrung nach eine gar nicht so seltene Erkrankung. Auch bei der nichtspezifischen Urethritis vom Typus *Waelsch*, die im allgemeinen nicht zu Komplikationen neigt, ist Epididymitis beobachtet worden (*Galewsky*).

Endlich sei noch daran erinnert, daß auch in der normalen Harnröhre Bakterien gefunden werden und auch ihr hinterer Abschnitt nach *Pfeiffer* und nach *Unterberg* davon nicht frei ist. Diese normalerweise saprophytisch lebenden Bakterien können nach Ansicht namhafter Autoren: *Kaspar*, *Ledermann*, *Lippschütz*, *Grosh*, *Adrian* unter gewissen Umständen für den Träger pathogene Eigenschaften erlangen. Infektionsstoff ist also eigentlich stets genug vorhanden. Ferner ist das Eindringen der Erreger durch das Orificium urethrae kurz vor dem



Auftreten der Epididymitis, wie auch in vereinzelten Fällen wohl das Überwandern der Bakterien aus dem Darme in Blase oder Prostata, in den Bereich der Möglichkeit zu ziehen.

C. Soweit von den Autoren der urethrale Infektionsmodus der Epididymitis angenommen wird, sieht man das Vas def. als den Weg an, auf dem die Bakterien in den Nebenhoden gelangen. Ihn in dem Blut- oder Lymphweg zu suchen, erscheint nach *Finger* höchst unwahrscheinlich. Wie die Überwanderung aber vor sich geht und welche Bedeutung dabei einem Trauma zukommt, darüber gehen die Ansichten auseinander. *Flesch-Thebesius* läßt für seine Fälle die Ursache der Überwanderung offen und lehnt leichte Traumen ab. Nach *Kappis* geschieht das Ascendieren teils von selbst leichter infolge einer gelegentlichen Ursache, infolge eines Traumas. Dieselbe Ansicht vertritt *Wildbolds* für seine allerdings hämatogen gedeuteten Fälle. Für *Dorn* kommen leichte Traumen oder reflektorisch ausgelöste Zirkulationsverhältnisse im Sinne von *Porosz* und *Waelsch* in Betracht. *Schäffer*, *Königstein* messen der auch durch leichte Traumen ausgelösten Antiperistaltik des Vas def. für die Keimverschleppung eine große Bedeutung bei. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt auch *Simmonds*. Uns erscheint sie ebenfalls von großer Wichtigkeit für diese Frage. Nach den Veröffentlichungen von *Löb*, *Akutsu* wiesen dann *Oppenheim* und *Löw* durch Tierversuche ausdrücklich auf die Wichtigkeit der Antiperistaltik des Vas def. für das Zustandekommen einer Nebenhodenentzündung hin. Sie konnten durch elektrische Reizung des Samenstranges direkt wie auch bei Reizung des N. hypogastricus Antiperistaltik des zugehörigen Vas def. erzielen. Auch vom Colliculus seminalis aus war sie reflektorisch auslösbar. Wurden bei diesen Versuchen für die Versuchstiere (Kaninchen) virulente Streptokokken in die Harnröhre gebracht, so entstand eine Entzündung des Nebenhodens und Samenstranges nur auf derjenigen Seite, auf welcher die Antiperistaltik erzeugt worden war. Die Streptokokken waren nur in den entzündeten Organen, dort aber in großen Mengen nachweisbar. Auch beim Menschen ließ sich diese Antiperistaltik hervorrufen. Sie gelang aber nicht bei einem in tiefster Narkose liegenden Manne bei elektrischer Reizung des Colliculus seminalis, da die zum Zustandekommen des Reflexes notwendige Erregbarkeit des Reflexbogens aufgehoben war. Die Autoren weisen auch auf die Möglichkeit einer Steigerung oder Herabsetzung des Reflexes bei funktionell wie organisch bedingten pathologischen Zuständen hin. *Schindler* bestätigte die Versuche im allgemeinen, doch erachtet er einen, wenn auch noch so geringen Entzündungszustand des Collicus für unerläßlich, falls durch Reizung desselben Antiperistaltik entstehen soll. Durch Quetschen und Pressen des Nebenhodens war sie nicht zu erreichen. Aus diesen Versuchen

geht auch unserer Ansicht nach die große Bedeutung, die die Antiperistaltik in Verbindung mit einem Trauma für die Keimverschleppung aus Urethra post. und Prostata in den Nebenhoden haben kann, zur Genüge hervor. Neben offensichtlichen stärkeren, das Genitale direkt treffenden Gewalteinwirkungen kommen u. a. in Frage: instrumentelle, intraurethrale Eingriffe, Prostatamassagen (*Porosz* beobachtete in 2 Fällen Anschwellung der Nebenhoden nach erschwerter anstrengender Defäkalion, dann aber auch Erschütterungen des ganzen Körpers infolge schwerer körperlicher Anstrengungen oder sportlicher Betätigung wie Reiten, Radfahren, Tanzen. Nach *Schäffer* kommen auch Erkältungen in Frage. Auch die bei der Ejaculation nachgewiesene Antiperistaltik des Vas def., wie rein psychisch bedingte Erregungszustände der Genitalsphäre ohne jegliche sexuelle Betätigung, können zur Keimverschleppung in den Nebenhoden führen. Es dürften so auch wohl manche Fälle der Epididymitis erotica (*Waelsch*), sympathica (*Porosch*) nicht nur durch die von diesen Autoren angenommene reflektorische Hyperämie, sondern auch durch Bakterienverschleppung bedingt sein. *Waelsch* erwähnt ja auch in derartigen Fällen Reizerscheinungen von seiten der Urethra und Prostata. Leider war es mir in meinen beiden ersten Fällen, die diesem Krankheitsbilde stark ähneln, aus äußeren Gründen nicht möglich gewesen, durch Nebenhodenpunktion den Bakteriennachweis zu versuchen. Die Wichtigkeit des Traumas in unserem Sinne beleuchten auch die nach Leistenbruchoperationen zuweilen auftretenden Epididymitiden, wie solche noch kürzlich von *Mandel* beschrieben wurden, wenn auch zugestanden werden muß, daß gegebenenfalls einmal die Einwanderung aus dem Bruchsacke selbst wie auch auf metastatischem Wege möglich wäre. Für unsere sämtlichen Fälle war ein gewisser Zusammenhang mit einem der oben angeführten Traumen ersichtlich: Fall 1 und 2 oft repetierter und protrahierter Coitus, Fall 3 Radfahren bei schon bestehender nichtspezifischer Urethritis, Fall 4 anstrengender Fußmarsch mit schwerem Gepäck bei allgemeiner Durchnässung, Fall 5 ständiger Coitus interruptus, Fall 6 anstrengende 2tägige Skitour mit öfterem Hinstürzen und bedeutender Verschlechterung nach fast völligem Abgeklungensein der Erscheinungen durch lange Bahnfahrt. Wir sehen, daß das Trauma durchaus nicht immer direkt an Hoden oder Nebenhoden anzugreifen braucht. Da manche Autoren dies, wie auch die Wirkung der Antiperistaltik des Vas def., nicht genügend zu würdigen scheinen, so ist es begreiflich, daß in den an und für sich ja meist knappen anamnestischen Angaben ihrer Fälle selten ein derartiges Trauma notiert ist. *Flesch-Thebesius* erwähnt z. B. Fall 6, daß die Nebenhodenanschwellung am Morgen nach einem Tanzvergnügen auftrat, ohne daraus auf irgendwelchen ätiologischen Zusammenhang zu schließen. Endlich dürfte



doch auch die allgemein übliche Verordnung eines Suspensoriums bei Urethritis und Epididymitis ein stillschweigendes Zugeständnis für die Wichtigkeit selbst leichter Traumen sein. Die Hauptbedeutung des Traumas für die urethrale Form der Nebenhodenentzündung liegt unserer Ansicht nach also mit größter Wahrscheinlichkeit in der Auslösung der Antiperistaltik und der dadurch gegebenen Möglichkeit der Keimverschleppung. Auslösung bei nervöser Übererregbarkeit erleichtert.

Diagnose. Die meisten Schwierigkeiten wird wohl stets die Abgrenzung gegen die Nebenhodentuberkulose bereiten. Rein klinisch kann hier der Entscheid manchmal unmöglich sein, da die Ähnlichkeit beider Erkrankungen sowohl in der Art des Beginnes wie des Verlaufes eine geradezu täuschende sein kann. Dann bleibt als letztes Hilfsmittel die von *Kappis* so dringend empfohlene Probeexcision mit nachfolgender histologischer wie bakteriologischer Untersuchung, wenn nötig Tierversuch, noch zur Klärung übrig. In anderen Fällen kann die genaueste und zu wiederholten Malen vorgenommene mikroskopische wie bakteriologische Untersuchung des Harnröhren- und Prostatasekretes, des Urinsedimentes sowie des Nebenhodenpunktates zur Klärung wesentlich beitragen. Finden sich Reizerscheinungen in Urethra und Prostata, die durch gewöhnliche Eitererreger bedingt sind, so wird dies bis zu einem gewissen Grade für eine nichtspezifische Erkrankung sprechen, obschon gegebenenfalls auch bei der Nebenhodentuberkulose die gleichen Erscheinungen einmal vorhanden sein können. Man wird auf Tuberkulose auch in anderen Organen fahnden und das Tuberkulin als Diagnosticum heranziehen, doch sich dabei bewußt bleiben, daß ein positiver Pirquet oder eine Allgemeinreaktion nach diagnostischer Injektion keineswegs eine Hodentuberkulose anzuzeigen braucht, geradesowenig wie eine positive WaR. oder anderweitige luetische Manifestationen mit unbedingter Sicherheit für die luetische Natur der in Frage kommenden Nebenhodenentzündung sprechen müssen. Besteht wohl begründeter Verdacht auf luetische Erkrankung (bei Lues II meist beide Nebenhoden befallen, bei Lues III mehr der Hoden und meist nur einseitig), so wird der Erfolg der eingeleiteten antiluetischen Therapie die Diagnose klären können. Die unspezifische Nebenhodenerkrankung reagiert in manchen Fällen auf rein symptomatische Therapie ziemlich gut, was sowohl gegen Tuberkulose als auch Lues sprechen dürfte. Auch werden verhältnismäßig schnell vorübergehende Rezidive auf nichtspezifische Erkrankung hindeuten. Unserer Erfahrung nach wird die Diagnose Nebenhodentuberkulose entschieden eher zu häufig als zu selten gestellt. Die Gonorrhöe wird sich meist bei genauer Untersuchung der Harnröhre, Prostata, Samenblasen und ihrer Sekrete durch den mehr oder minder rasch gelungenen Gonokokkennachweis ausschließen lassen. Es sei hier nur nebenbei erwähnt, daß in seltenen Fällen



auch chronisch-gonorrhoische Epididymitiden so der Tuberkulose ähneln können, daß der Nebenhoden unter dem dringenden Verdacht der Tuberkulose unnötigerweise entfernt wurde, was sich durch vorherige Probeexcision hätte vermeiden lassen. Endlich wäre noch der wohl äußerst seltenen Möglichkeit einer Verwechslung mit Neubildungen des Hodens oder Nebenhodens zu gedenken. So kam uns neulich ein Hodensarkom unter die Hände, das von erfahrener Seite $^3/_4$ Jahre als Hodentuberkulose behandelt worden war.

Therapeutisch erscheint auch uns die rein konservative Behandlung als die einzig richtige. Hinsichtlich der Verhütung eines nachträglichen Befallenwerdens des anfänglich verschont gebliebenen Nebenhodens bildet die Entfernung des erkrankten Organes keinerlei Vorteil. Es können trotzdem Rezidive eintreten (Fall 2 *Dorn*, 3 *Flesch-Thebesius*). Aus demselben Grunde halten wir auch die Vasektomie für überflüssig. Das operative Vorgehen, wenn möglich unter Schonung des zugehörigen Hodens, erscheint im allgemeinen nur gerechtfertigt, wenn Nebenhoden oder Hoden von großen Absceßhöhlen durchsetzt sind, oder die knotigen Infiltrate, wie es in seltenen Fällen erwähnt ist, dem Patienten andauernd starke Schmerzen bereiten. Vor Vornahme einer derartig eingreifenden Operation wäre in jedem Falle als letztes noch Röntgenbestrahlung und Jodkali zu versuchen. Als kleinerer Eingriff, der bei Abscedierung nötig wird, ist die Stichincision oder die Punktion zu nennen. Letztere kann auch zu diagnostischen Zwecken, wie auch zur Linderung stärkerer Schmerzen, in akuten Fällen Verwendung finden. Im übrigen durchaus konservative Therapie. Im akuten Stadium vor allem absolute Ruhigstellung und Hochlagerung des erkrankten Organes, feuchte Umschläge, unter Umständen mit Wärme oder vorsichtiger Kälteapplikation gepaart. Sorge für leichten Stuhl, späterhin Ichthyolsalbenumschläge. Im mehr chronischen Stadium Jodionvaseline, Jodjodkalisalben, Bedecken der Knoten mit Fibrolysinpflaster durch lange Zeit, Stauung, Heißluft und Höhensonne. Vor allem aber ist das ständige Tragen eines wirklich gut sitzenden Suspensoriums wie das Vermeiden stärkerer körperlicher Erschütterungen durch Sport usw. zur Verhütung von Rezidiven unbedingt anzuraten. Eine lokale Behandlung der Urethra post. wie Prostata dürfte in den meisten Fällen doch nicht recht zum Ziele führen und wegen der Gefahr einer neuerlichen Keimverschleppung lieber zu unterlassen sein. Dasselbe gilt in noch erhöhtem Maß für jeden intraurethralen Eingriff. Unter Umständen als Harndesinfizienz Salol, Urotropin sowie Atropin per os oder als Stuhlzäpfchen längere Zeit hindurch in der Absicht, die Antiperistaltik des Vas def. möglichst auszuschalten. Eiweiß parenteral, wie Vaccine kann versucht werden, doch darf man sich unserer Erfahrung nach keinen allzu großen Erfolg davon versprechen. Der durch die

Fehldiagnose Nebenhodentuberkulose gesetzte psychische Schock ist unter Umständen nur sehr schwer zu beeinflussen.

Zusammenfassung.

Die nichtspezifische Nebenhodenentzündung ist in der Regel durch gewöhnliche Eitererreger bedingt und in den weitaus meisten Fällen auf urethralem Wege entstanden. Ein nachweisbarer Ausfluß aus der Harnröhre ist dabei durchaus nicht Vorbedingung. Der Untersuchung des Harnröhren- und Prostatasekretes wie des Urinsedimentes, mikroskopisch, wenn nötig auch kulturell, ist die größte Beachtung zu schenken.

Eine Hämatogeninfektion erscheint in ganz seltenen Fällen möglich, aber in keinem der hierher gehörenden Fälle sicher erwiesen. Ausgenommen sind natürlich die im Verlaufe der eingangs erwähnten Infektionskrankheiten wie auch bei klar zutage liegenden septischen Zuständen auftretenden Epididymitiden. Auch den leichten und indirekt einwirkenden Traumen dürfte im allgemeinen, in Verbindung mit der Antiperistaltik des Vas. def. doch eine größere Bedeutung zukommen, als von manchen Seiten angenommen wird. Im Zusammenhang hiermit könnte auch der Grad der nervösen Erregbarkeit des Individuums eine bescheidene Rolle spielen.

Differentialdiagnostisch ist bei jeder Nebenhodenentzündung, deren Ätiologie nicht ohne weiteres klar ist, auch an die nichtspezifische Erkrankung zu denken, wenn nötig zur Klärung Probeexcision nach *Kappis*.

Therapie: durchaus konservativ.

Literatur.

Die Literatur ist nur so weit angeführt, als sie nicht in dem ausführlichen Literaturverzeichnis bei Königstein angegeben ist.

Adrian, Sgl. zwangl. Abhdlg. aus d. Geb. d. Dermat. d. Syph. und d. Krankheiten d. Urogenitalappts. **3**, H. 7. 1915. — *Akutsu*, zitiert nach *Oppenheim* und *Löw*. — *Casper*, Lehrbuch d. Urologie. Berlin-Wien 1921. — *Dorn*, Bruns Beitr. **120**, H. 1, 1920. — *Deutsch*, Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **78**, 115—121. 1906 — *Flesch-Thebesius*, Bruns Beitr. 1921, H. 3. — *Kappis*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 20. — *Klausner*, Dermatol. Wochenschr. **58**, Nr. 5. 1914. — *Kocher*, Dtsch. Chirurg. 1887. Lief. 50b. — *Königstein*, Handb. d. Geschlechtskrankh. v. *Finger*, *Jadassohn*, *Ehrmann* und *Gross*. Wien-Leipzig. Bd. 2, S. 518—575. — *Lipschütz*, Bact. Grundr. u. Atlas d. Geschlechtskrankh. Leipzig 1913. — *Mandel*, Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 48. — *Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 50. — *Porosz*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **33**, Nr. 1. 1901; Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 6; Zeitschr. f. Urologie **2**, 776—785. 1908. — *Schäffer*, Med. Klin. 1921, Nr. 12. — *Schindler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **85**, II. Nr. 2, S. 1—3. 1907. — *Simmonds*, Lehrb. d. pathol. Anat. v. *Aschoff*. Leipzig 1909. Bd. 2, Kap. 11; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **201**, H. 1. 1910. — *Stroink*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32. — *Unterberg*, Ref. Zentralbl. f. Urolog. **8**. 1914. — *Waelsch*, Wien. med. Wochenschr. **54**, Nr. 50. 1907. — *Wildbolz*, Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1916, Nr. 6.



(Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik Breslau
[Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Versuche über die Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegen Tiersera.

Von
Hans Biberstein und **Fritz Oschinsky.**

(Eingegangen am 16. September 1922.)

Die Tatsache, daß zu prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Zwecken Immunitätsreaktionen an der Haut vorgenommen werden, die zum Teil auf Empirie beruhen, hat uns veranlaßt, die Reaktion der Haut einer systematischen Prüfung zu unterziehen, und zwar in erster Linie die auf artfremdes Serum. Mit unseren Untersuchungen, bei denen uns auch therapeutische Ziele vorschwebten, mußten wir uns an die menschliche Haut halten; dabei mußten wir berücksichtigen, daß bei dieser eine wirklich gesetzmäßige Reaktion auf ein bestimmtes artfremdes Eiweiß nicht zu erwarten war, da wir aus der Praxis der Immunisierung wissen, daß nicht alle Menschen in gleicher Weise zu immunisieren sind. Ferner mußte auch das Lebensalter in Betracht gezogen werden.

Bondy hat auf Grund der Prüfung der Tuberkulinreaktion an 350 Säuglingen positiv auf Tuberkulin reagierender z. T. hochgradig tuberkulöser Mütter die Vermutung ausgesprochen, daß das Fehlen jeglicher positiver Reaktionen nicht nur in dem Freisein von Tuberkulose, sondern vielleicht auch in einem besonders refraktären Verhalten der Säuglingshaut begründet sein könne; nach *Rolly* sind bei Säuglingen alle Toxinreaktionen negativ; auch *Sutter* fand die wenigsten positiven Trichophytinreaktionen bei Säuglingen. Entsprechend der Feststellung *v. Pirquets*, daß Neugeborene nicht aktiv immunisiert werden können, hat *Rohmer* bei der intracutanen Diphtherieschutzimpfung nach *v. Behring* an Säuglingen unter 4—5 Monaten Steigerung des Antitoxingehalts nicht feststellen können, wohl aber auf die Möglichkeit hingewiesen, daß artfremdes Eiweiß an und für sich beim Säugling lokal eine Entzündung hervorrufen könne. *v. Behring* selbst hob bei der Betonung der Wirksamkeit intracutaner Antitoxinapplikationen hervor, daß jüngere Kinder weniger empfindlich sind als schulpflichtige.

Diese Momente mußten uns veranlassen, bei unserem Vorgehen die Säuglingshaut ganz auszuschalten und uns möglichst an ungefähr *eine* Altersstufe zu halten; in der Art unseres Materials ist es begründet, daß wir im allgemeinen Menschen zwischen 20 und 35 Jahren wählten

Ferner wurde unser Vorgehen auch dadurch beeinflußt, daß die menschliche Haut bekanntermaßen unter verschiedenen Umständen verschieden reagiert; so: 1. bei Erkrankungen: Masernantianaphylaxie, Tuberkulinunempfindlichkeit bei verschiedenen Infektionskrankheiten (u. a. *Kranhals*, *Rolly*, *Brandenburg*), das *Friedberger-van der Reis*sche Phänomen, das Auslöschphänomen, 2. Umstimmung des Organismus durch unspezifische Reize chemischer oder physikalischer Art (Proteinkörper-, Lichteinfluß). Es mußten also Menschen zu unseren Versuchen verwendet werden, die, soweit feststellbar war, aus den angeführten Gründen eine Störung der Reaktion nicht erwarten ließen, d. h. möglichst „normale".

Schließlich ist es nicht gleichgültig, welches Serum man als Sensibilisator verwendet. *Ohnhacker* betonte, daß nur einzelne Immunsera einer Tierart imstande sein sollten, ein Exanthem hervorzurufen; die Schlüsse, die er daraus zog, sollen uns noch weiter unten beschäftigen. *Moro* gibt in der „Experimentellen und klinischen Überempfindlichkeit" unter Hinweis auf die *Friedberger*schen Arbeiten schon eine Übersicht bezüglich der Wirksamkeit der Sera verschiedener Tiere auf andere Tierarten; aus seiner Zusammenstellung geht hervor, daß er nicht in individuellen Eigentümlichkeiten der verschiedenen Sera von Tieren *einer* Tierart, sondern in der Arteigentümlichkeit des Serums die Ursache für die Erscheinungen sieht, die es bei einer anderen Tierart hervorruft. *Fukuhara* hat intracutan, um die Reaktion möglichst nahe der Oberfläche zu beobachten, *verschiedene* Tiersera auf ihre primäre Toxizität gegen Meerschweinchen geprüft und festgestellt, daß einige mehr oder minder starke Wirkungen bis zur Nekrose ausüben, daß diese Wirkungen aber durch Inaktivierung verhütet werden. Es war also damit zu rechnen, daß Sera *einer* Tierart, die von den einen gut vertragen werden, für andere toxisch sind und andererseits die Sera verschiedener Tierarten verschieden wirksam sind.

Wir haben *das Verhalten der menschlichen Haut gegen intracutane Einverleibung von Meerschweinchen-, Hammel- und Kaninchenserum geprüft*.

Bevor wir auf unsere eigenen Versuche eingehen, möchten wir auf einige Arbeiten hinweisen, zu denen sie Beziehungen haben.

Dies trifft in erster Linie auf *Bessau* und seine Mitarbeiter zu. Er hat bereits festgestellt, daß im allgemeinen so geringe Mengen wie 0,1 Serum nicht imstande sind, eine Serumkrankheit auszulösen; *Bessau* und *Schwencke* haben täglich intracutan Seruminjektionen im Vergleichsversuch mit der Tuberkulinreaktion gemacht und das Auftreten einer Überempfindlichkeit der Gesamthaut am 5.—7. Tage festgestellt.

1913 hat *v. Behring* die intracutane Immunisierung mit seinem neuen Diphtherieschutzmittel empfohlen. Während die Intracutanmethode in praxi anfangs mehr probatorisch verwendet wurde, haben *Kleinschmidt* und *Viereck* doch auch schon ihre stark immunisierende Wirkung hervorgehoben; *Kißling* hat diese Methode vorzugsweise angewendet. Gerade auf dem Gebiete der Diphtherieimmuni-



sierung Gesunder ist die Intracutanmethode vielfach verwertet worden, in jüngster Zeit von *Kassowitz* und von *Opitz*. Zunächst hat man also angenommen, daß eine Giftempfindlichkeit intracutan festgestellt werden kann, und ging dann auf Grund der Erfahrungen dazu über, die Intracutanmethode zur Erzielung einer antitoxischen Immunität zu verwenden. Die Möglichkeit, auf diesem Wege zu einer Serumüberempfindlichkeit zu gelangen, wurde nicht erörtert oder geradezu abgelehnt: *Hahn* und *Sommer* betonen auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen, es werde in einer intracutanen Injektion eine so geringe Eiweißmenge eingebracht, daß eine Sensibilisierung im Sinne der Anaphylaxie vollständig unmöglich sei. *Ohnacker* schlug, um primärtoxische Sera auszuschließen (Verhütung der Serumkrankheit!), intracutane Prüfung jedes Serums am Menschen vor, bevor es dem Handel übergeben würde, da er, wie oben erwähnt, in bestimmten Serumnummern derselben Tierart die Ursache für das Entstehen der Serumkrankheit sah. *Cuno* empfahl, um eine bestehende Überempfindlichkeit aufzudecken, die intracutane Quaddel, der die Nachinjektion langsam und subcutan folgen sollte. Einige der letztgenannten Autoren lehnen im Gegensatz zu *Bessau* z. T. ausdrücklich die intracutane Sensibilisierungsmöglichkeit mit Serum in minimalen Mengen ab, z. T. scheinen sie ihr keine wesentliche Bedeutung zusprechen zu wollen, da sie sie vernachlässigen.

Unter Berücksichtigung aller eben angeführten Momente mußten wir unsere Versuche mit verschiedenen Sera an normalen Menschen durchführen.

Technisch gingen wir so vor, daß wir die erste Injektion — intracutan nach *Mendel* — am rechten Oberarm, die folgenden am linken Oberarm, rechten Unterarm, linken Unterarm machten und gewöhnlich zu gleicher Zeit zweimal 0,1 Serum, nie mehr, injizierten.

I. Teil.

Einmalige Injektion.

Die erste Frage, die wir uns vorlegen mußten: „*Wie reagiert die normale Menschenhaut auf intracutane Zuführung artfremden Serums?* ist für *die erste Injektion* nicht einheitlich zu beantworten, wenn wir verschiedene artfremde Sera in Betracht ziehen. Wir verwandten 1. **Meerschweinchenserum** 85 mal bei 46 Personen. Mit zwei Ausnahmen, die wir weiter unten besprechen wollen, wurden alle Erstinjektionen mit aktivem und inaktiviertem Serum so vertragen, daß innerhalb von 24 Stunden an den Stichstellen nichts zu erkennen war, was als Reaktion zu deuten gewesen wäre. Im weiteren Verlauf der Beobachtungen kam es mitunter vor, daß etwa vom 7. bis 8. Tage an die Injektionsstellen im Umfang von etwa Fünfmarkstückgröße rot bis blaurot aufflammten; der Rand dieser Herde wurde in den nächsten 2—3 Tagen verwaschen, und seine blaurote Farbe ging in eine blaugrün-gelbe, wenn auch sehr zarte Färbung über, während das Zentrum normal wurde. Diese Erscheinung, die an die von *Bessau* beobachtete und als Antigen-Antikörperreaktion beschriebene „Kranzbildung“[1])

[1]) Als „Kranzbildung“ bezeichnete *Bessau* das Auftreten neuer peripherer Entzündungserscheinungen einer im Abklingen begriffenen Reaktion hochgradig Überempfindlicher.



erinnert, müssen wir als *lokale Serumkrankheit* auffassen; denn auf primäre Giftigkeit des Serums ist sie wegen der Inkubationszeit nicht zurückzuführen; die Länge der Inkubation spricht ebenso für die Beziehung zur Serumkrankheit, wie das klinische Bild; das letztere weist auf ziemlich erhebliche Vorgänge anaphylaktischer Art hin, da es nicht nur zu Rötung und Infiltration, sondern auch zu Blutaustritten am Orte des „Depots" kommt. Besonders im Hinblick auf die Reinjektionsversuche möchten wir in Übereinstimmung mit *v. Pirquet* diese lokale Serumkrankheit als das Ergebnis einer Antigen-Antikörperreaktion auffassen, die dort manifest wird, wo nach Bildung genügend großer Antikörpermengen das Antigen genügend konzentriert vorhanden ist. Fällt das allgemeine Serumexanthem, wie *Bessau* dargelegt hat, zum großen Teil in die antianaphylaktische Phase, in der die Immunreaktionen der Haut suspendiert sind, so braucht das, entgegen der Meinung *Bessaus*, nicht gegen seinen Charakter als Ergebnis einer örtlichen Antigen-Antikörperreaktion zu sprechen; denn es ist vorstellbar, daß in der Haut Reaktionen abgelaufen sind, die mit dem Serumexanthem endigen; wissen wir doch durch *Hamburger* und *Pollak*, daß schon vor Auftreten der Serumkrankheit die Überempfindlichkeit durch cutane Reaktionen nachzuweisen ist. Daß also Antikörper vorhanden sind, ist sicher; ihr Anwachsen in geometrischer Progression nahmen schon *Hamburger* und *Pollak* an. Ist genügend Antigen resorbiert und cellulär gebunden, so kann unter Umständen, die wir nicht mit Sicherheit bestimmen können, dieselbe Reaktion, die sich lokal an der Depotstelle abspielen kann, auch an den „disseminierten Antigendepots" vor sich gehen. Diese Umstände können wir schematisch so darstellen: zum Zustandekommen einer klinisch nachweisbaren Serumkrankheit sei die Zuführung einer Antigenmenge x und die Entwicklung einer Antikörpermenge y erforderlich, die im Augenblick der Reaktion die Summe 1 ergeben müssen. Außer dem Anwachsen der Antikörper ist der Abbau des Antigens in Rechnung zu setzen. Am 5. Tage bestände das Verhältnis $x-n$ (wobei n die abgebaute Quote bezeichnet) $+y-n_1$ (wobei n_1 die sich bis zum 7. Tage noch entwickelnde Antikörpermenge darstellt $= < 1$; erst die Nachinjektion (am 5. Tage), die $x-n$ über x hinaus ergänzt, komplettiert die Summe zu 1; diese Ergänzung durch Nachinjektion ist nötig, weil ein Teil von x schon vollkommen abgebaut ist, die Antikörper aber noch nicht ausreichen, um mit dem Antigenrest die Summe 1 zu ergeben. Am 7. Tage, dem Eintritt der Serumkrankheit, ergäbe das Schema $x-N$ (wobei N den bis dahin weiter erfolgten Abbau bezeichnet) $+y=1$. Das Antigen ist noch weiter vermindert, dafür aber die sich vermehrenden Antikörper so zahlreich, daß die Summe 1 erreicht ist. Ist der Antigenabbau schnell und vollständig erfolgt, ehe genügend Antikörper gebildet



sind, oder vollzieht sich die Antikörperbildung im Vergleich zum normalzeitigen Abbau des Antigens besonders langsam, so tritt nach erstmaliger Antigeninjektion keine klinisch wahrnehmbare Serumkrankheit auf. Fällt das Serumexanthem zum großen Teil in die antianaphylaktische Phase, in der neue Antigen-Antikörperreaktionen suspendiert sind, so kann das Exanthem selbst trotzdem den Abschluß solcher Vorgänge darstellen.

Ein Teil der sog. „Mitreaktionen", d. h. der Reaktionen von Erstinjektionsstellen mit Reinjektionsstellen, dürfte wohl auch den Entstehungsmodus unserer Reaktionen an Erstinjektionsstellen haben, also nur scheinbar — infolge des Zeitpunktes der Reinjektion — als Mitreaktion imponiert haben.

Von den Injizierten trat bei einem Kollegen auf 2 mal 0,1 inaktivierten Meerschweinchenserums eine geringe Rötung und Infiltration an den Injektionsstellen nach 24 Stunden auf, die nach 48 Stunden über fünfpfennigstückgroß war und in den nächsten Tagen nicht ganz zurückging. Eine Infektion des Serums lag nicht vor, wie durch den negativen Ausfall der Injektion an anderen und der kulturellen Prüfung der Papelflüssigkeit erwiesen wurde. Es hat sich also hier um eine *primäre Überempfindlichkeit* gehandelt, da das Meerschweinchenserum aktiv und inaktiv sonst primär keinerlei Giftigkeit zeigte. Bei einer 2. Versuchsperson war ca. 24 Stunden nach der Injektion eine zarte Rötung ohne Infiltration um die Injektionsstellen sichtbar; sie schwand im Laufe des Tages. Abgesehen von diesen beiden Ausnahmen, haben wir nie eine primär giftige, mitunter aber eine primär anaphylaktisierende Wirkung des Meerschweinchenserums gesehen, wenn wir unter der letzteren die Tatsache verstehen wollen, daß nach einer bestimmten Inkubation am Orte der Injektion eine Reaktion auftritt, die wir als Ausdruck eingetretener Überempfindlichkeit ansehen müssen.

2. **Hammelserum** haben wir an 38 Patienten in 74 Injektionen benutzt. Im Gegensatz zum Meerschweinchenserum haben von unseren 38 Patienten 16, manche schon wenige Stunden nach der Injektion mit lokaler Urticaria auf die erste intracutane Injektion reagiert. Die Urticariaquaddel, die sich durch eine auffallende Blässe auszeichnete (vgl. auch *Ohnhacker*), fand sich zunächst solitär unmittelbar an der Stichstelle resp. über dem Depot; nach einer bis mehreren Stunden verschwand sie spurlos; meist rezidivierte die Urticaria im Laufe der nächsten Stunden oder Tage, und zwar in der Art, daß sie entsprechend der Zeit, die seit der Injektion vergangen war, in einem Umkreis um die Stichstelle multipel auftretend, eine freie Zone von etwa Fünfmarkstückgröße und darüber umgrenzte. Stets juckte sie stark und verschwand spurlos.

Zweimal trat die geschilderte lokale Urticaria erst vom 6. Tage ab nach der Injektion auf (vgl. *Bessau* 1915). In dem einen Fall, in dem die Versuchsperson, ein



Kollege, sich selbst beobachtete, klang die Urticaria nach 2 Stunden ab, und es restierte eine Rötung, die unter Hinterlassung einer blaugrünlichen Verfärbung verschwand; letztere konnten wir noch am nächsten Tage feststellen. Einmal konnten wir etwa 3 Stunden nach der Injektion das Auftreten von Quaddeln und diffuser Schwellung am ganzen Arm beobachten, die schon nach einer Stunde zurückgingen, so daß nur noch rosa Höfe von Fünfmarkstückgröße um die blassen Injektionszentren übrigblieben. Von 5 Personen, die mit diesem Serum injiziert worden waren, hat in dieser Weise nur der eine reagiert, bei zweien blieben die Erstinjektionsstellen dauernd reaktionslos, die beiden restierenden sind die mit den oben geschilderten Erscheinungen am 6. Tage.

Zu betonen wäre, daß es sich in dem eben ausführlich geschilderten Versuch um aktives Serum handelte; aber auch bei der Verwendung inaktivierten Serums trat in den ersten Tagen die geschilderte Urticaria auf. Wir möchten hier wieder im Hinblick auf unsere Reinjektionsversuche und die Literatur meinen, daß die sofort und die nach 6—7 Tagen auftretenden Reaktionen trotz ihrer Ähnlichkeit im Prinzip verschieden sind: die erstere, unter stürmischen Erscheinungen verlaufende, ist wohl auf eine besondere Überempfindlichkeit zurückzuführen; vielleicht handelte es sich bei dieser primären Giftwirkung um Körper, die mit den anaphylaktisierenden nichts zu tun haben (*v. Pirquet*, Allergie 1909); diesen sind möglicherweise auch die leichten Urticariaeruptionen der ersten Tage zur Last zu legen; wie diese Substanzen sich höheren Temperaturen gegenüber verhalten — unsere Inaktivierung wurde bei 56 Grad vorgenommen —, müßte noch durch eigene Versuche festgestellt werden. Die beiden oben geschilderten Versuche, in denen am Abend des 6. Tages die Reaktion auftrat, glauben wir jedoch wieder der lokalen Serumkrankheit zurechnen zu dürfen; dafür sprechen die Inkubation und das in dem einen Falle beobachtete klinische Aussehen, das mit dem übereinstimmt, das *Pollak* und *Mautner* von den Frühsymptomen der Serumkrankheit beschreiben. Wenn wir auch meinen, daß trotz aller Ähnlichkeit der verschiedenen Serumkrankheiten die Art des Serums für das Hervortreten einzelner Erscheinungen von Belang ist, so entsprechen doch die dort geschilderten Symptome dem auch von uns beobachteten Bilde: lokale, begrenzte Hautveränderungen, erythematös oder urticariell, mitunter nur in der Peripherie des Herdes rezidivierend.

3. **Kaninchenserum** injizierten wir 13 Menschen 22 mal. Alle Erstinjektionen, aktiv und inaktiv, wurden vollkommen reaktionslos vertragen.

Auf Grund unserer mit 3 verschiedenen Sera gewonnenen Erfahrungen glauben wir feststellen zu können, daß wie auf die Meerschweinchenhaut (*Fukuhara*), so auch *auf die Haut normaler Menschen die Zuführung verschiedener artfremder Sera generell verschieden wirkt.* Daneben aber gibt es auch noch individuelle Unterschiede bei verschie-



denen Menschen in der Reaktion gegenüber derselben Serumart. Jedoch können wir die allgemein gehaltene Äußerung *Bauers*, daß unverdünntes Serum schon beim nichtsensibilisierten Menschen Ödeme mache, nicht bestätigen. Nie haben wir — und darin stimmen unsere Befunde mit der Annahme *Bessaus* überein — mit unseren kleinen Antigenmengen eine allgemeine, klinisch sich manifestierende Serumkrankheit ausgelöst; die mit Inkubation auftretenden Phänomene, die wir eingehend beschrieben haben, und die den als Mitreaktionen von *Hamburger* und *Pollak* — bei anderer Technik — und von *Bessau* beobachteten zum Teil zu entsprechen scheinen, glauben wir als *lokale Serumkrankheit* ansprechen zu müssen, ganz gleichviel, wie man sich diese theoretisch erklärt.

II. Teil.

A. Reinjektion.

Wenn die Serumkrankheit dadurch zustande kommt, daß die der Injektion artfremden Serums folgende Antikörperbildung zu einer Zeit wirksam wird, in der noch Antigen vorhanden ist, so müssen auch diejenigen Phänomene, die nach Reinjektion eines Serums zu einer Zeit auftreten, wenn Antikörper schon vorhanden sind, prinzipiell der Serumkrankheit zuzurechnen sein, und zwar einer lokal durch erneute Antigenzufuhr provozierten. Theoretisch wäre analog *v. Pirquet* und *Schick* anzunehmen, daß in jedem Falle von Seruminjektion eine wenn auch noch so geringe „Serumkrankheit" einsetzt, die bei minimalsten Vorgängen nur nicht immer in Erscheinung tritt; dabei ist es möglich, daß durch nicht intracutane Applikation sowohl Wirkungen der primären Antigeneinverleibung der Beobachtung entgehen als auch der Nachweis der Sensibilisierung bei der 2. Antigenzufuhr verunmöglicht oder erschwert wird. Es bietet mithin die intracutane Injektion den Vorteil, nicht nur eine primäre Giftigkeit des Serums oder eine Überempfindlichkeit des Patienten unter Anwendung geringster Mengen feststellen zu können, sondern das gelegentliche Vorkommen lokaler Reaktionen mit konstanter Inkubationszeit nach erstmaliger Injektion muß den Verdacht nahelegen, daß solche prüfende Injektionen eine zweischneidige Maßnahme insofern darstellen, als sie einen Sensibilisierungszustand nicht bloß aufklären, sondern auch schaffen können. Diese Möglichkeit wird in ihrer Tragweite nicht gewürdigt, wenn *Ohnhacker* den Vorschlag macht, zur Feststellung der Unschädlichkeit jedes Serum, bevor es dem Handel übergeben wird, intracutan am Menschen zu prüfen, oder den Menschen, der eine Injektion ungeprüften Serums erhalten soll, intracutan auf Überempfindlichkeit zu prüfen; er selbst spricht dabei die Vermutung aus, daß eine positive Reaktion, die er nach mehreren ergebnislosen erzielte, mög-



licherweise auf Sensibilisierung beruhe; *Viereck* stellte fest, daß in starker Konzentration die krank machende Wirkung eines Giftes stärker, die immunisierende geringer sei, und sah deswegen von der intracutanen Anwendung des *Behring*schen Diphtherieschutzmittels zum Zwecke der Immunisierung zunächst ab; später hat er in Gemeinschaft mit *Kleinschmidt* die intracutane Methode nicht nur als unschädliches Mittel zur Prüfung der Empfindlichkeit empfohlen, sondern sie auch zu Immunisierungszwecken der subcutanen mindestens gleich erachtet. *Bessau* und *Schwencke* und *Bessau* kontrollierten die sensibilisierende Wirkung intracutaner, meist wiederholter Antigenzuführung durch intracutane Reinjektionen. *Hagemann* hat mit dem Ziele der Sensibilisierung das *Behring*sche Schutzmittel intracutan angewendet und festgestellt, daß zwar noch nicht nach zwei, wohl aber nach 14 Tagen die Sensibilisierung eingetreten war.

Die Dosis, die bei dieser Methode angewendet wurde, hat also offenkundig zur Erzielung antitoxischer Antikörperbildung genügt, während nach *Hahn* und *Sommer*, die die auf diesem Wege erzielte antitoxische Immunität schon nach 10 Tagen nachwiesen, die gleichzeitig injizierte Eiweißmenge zu gering ist, um eine Sensibilisierung im Sinne der Anaphylaxie zu erzeugen. *Bessau* hält 0,1 Serum intracutan in den allermeisten Fällen für ausreichend zur Sensibilisierung. In diesem Zusammenhange dürfen wir die Untersuchungen nicht unbeachtet lassen, die die Möglichkeit der Sensibilisierung mit geringen Mengen auf *cutanem* Wege betreffen; da aber nach *Kasten* der bloße Kontakt des Antigens mit der Haut ohne Einreibung unwirksam war, so wird der Mechanismus der cutanen Applikation doch wohl der gleiche sein wie bei der intracutanen; die erstere ist zuerst von *W. Hoffmann* und von *Kasten* und letzthin von *R. Weber* untersucht worden; ihre praktische Verwendung liegt in den Methoden von *Moro*, *Sahli*, *Ponndorf*, *Petruschky* und *Holländer*. Bei der Benutzung der „unverletzten“ oder der schwach verletzten Haut ohne (intracutanen) Abschluß des Antigendepots sind, wie *Weber*, *Neufeld* und *Bieber* erst neuerdings wieder festgestellt haben, verhältnismäßig große Antigenmengen notwendig.

Während in der Diphtherietoxin-Antitoxinliteratur und andererseits von *Bessau* die erhebliche, teilweise besonders nachhaltige Wirkung der intracutanen Sensibilisierung betont wird, sahen *Busson* und *Löwenstein* doch eine Verzögerung des Immunitätseintritts gegenüber der subcutanen Vorbehandlung.

Ursprünglich ist die intracutane Injektion allerdings nicht zur Sensibilisierung, sondern zur Prüfung auf natürliche oder künstliche Empfindlichkeit, Überempfindlichkeit oder Immunität angewendet worden. In dieser Hinsicht sind außer den Genannten *Hamburger* und *Grüner* und *Hamburger* und *Pollak* zu erwähnen; sie machten mit der



intracutanen Reinjektion wichtige Feststellungen über die Sensibilisierung mit Serum; auch *Fukuhara* schlug diesen Weg im Tierversuch ein; *Prausnitz* und *Küstner* wiesen in derselben Weise die Überempfindlichkeit gegen Fischeiweiß und gegen Polleneiweiß nach. Es würde zu weit führen, hier die Cutanreaktion bei parasitären Affektionen zu erörtern; es sei also bloß noch darauf hingewiesen, daß *Doerr* die Haut als „in den meisten Fällen" mit zu den sensibilisierten Geweben gehörig ansieht, „so daß die Cutanprobe bestehende Überempfindlichkeit aufdecken kann", und *Holländer* empfiehlt intracutane Einimpfung seiner Vaccine, weil das Endotoxin infolge seiner Affinität zu den Abkömmlingen des Ektoderms den Hautgewebselementen den Anreiz zur Erzeugung lytisch wirkender Immunkörper gebe.

Ohne hier auf die Bedeutung der Haut bei der Bildung der Schutzstoffe eingehen zu wollen, geben wir zunächst unsere Versuche wieder.

Die Resultate wurden nach 24 Stunden abgelesen; als positiv wurden infiltrative Reaktionen bezeichnet, und zwar mit:

(+) = unter Fünfpfennigstückgröße,
\+ = Zehnpfennigstückgröße,
++ = Mark- bis Talergröße,
+++ = Fünfmarkstückgröße und darüber.

(Je stärker die positiven Reaktionen sind, desto deutlicher zeigen sie folgende Umwandlung: die helle Rötung des urticariellen Infiltrats wird bläulichrot, und zwar am stärksten in der Peripherie; während das Zentrum abblaßt, vollzieht sich in der peripherischen Zone die weitere Abwandlung in blaugrün-grüngelb bis zur Norm im Laufe der nächsten 3—5 Tage; zugleich schwindet das Infiltrat; es lassen sich auch mitunter einzelne, stecknadelspitzfeine Blutungen in der diffus verfärbten peripherischen Zone erkennen.)

Unsere Versuche zeigten uns, daß intracutane Injektion *genügender* Serummengen zu einer Sensibilisierung führt (vgl. *Bessau*); die noch folgen den Tabellen über gemischte Sensibilisierung berechtigen uns zu dem Schlusse, daß die einmalige Injektion von 0,1 Meerschweinchenserum und Hammelserum im allgemeinen nicht ausreicht, wohl aber die Verabfolgung von 2 mal 0,1 Serum an *einem* Tage. Die Sensibilisierung kann mit derselben Dosis, aber auch mit 0,1 und noch weniger intracutan nachgewiesen werden.

Jedoch haben wir zwei Ausnahmen gesehen: beim Meerschweinchenserum handelte es sich um einen an Epididymitis erkrankten, sehr schwächlichen und fiebernden Gonorrhoiker, der 13 Tage nach der sensibilisierenden Injektion von zweimal 0,1 Meerschweinchenserum keine Überempfindlichkeitsreaktion gab. *Pirquet* und Tuberkulin intracutan waren schwach positiv; das Serum enthielt nachweisbare Mengen von Komplement. — Unter den mit Hammelserum Sensibilisierten blieb einmal auf Reinjektion der sensibilisierenden Dosis (zweimal 0,1) die Reaktion aus; in diesem Falle konnten aus äußern Gründen die Tuberkulinreaktionen nicht angestellt und auf Komplement nicht untersucht werden.

Abgesehen von diesen beiden Ausnahmen war jedoch der Versuchsverlauf so regelmäßig, daß wir uns zu den oben skizzierten Schlüssen berechtigt fühlen.



Die Sensibilisierung ist also zu einer Zeit nachweisbar, in der die Serumkrankheit noch nicht (vgl. *Hamburger* und *Pollak*), und sie ist in Fällen nachweisbar, in denen die Serumkrankheit überhaupt nicht auftritt. Anders als bei den beiden besprochenen Seren scheint die Entwicklung der Überempfindlichkeit sich beim Kaninchenserum zu vollziehen; unter den wenigen Versuchen hat ein hoher Prozentsatz auf einmalige Verabfolgung von 2 mal 0,1 Kaninchenserum keine Überempfindlichkeit ergeben, während sie bei einigen Versuchspersonen, die dann wiederholt injiziert wurden, schließlich noch festgestellt werden konnte. Daraus müssen wir folgern, daß nicht bloß die Reaktion der normalen Haut auf erstmalige Injektion artfremder Antigene, sondern daß auch die Entwickelung der sich anschließenden Überempfindlichkeit verschieden ist — zum mindesten, soweit unsere Technik ergeben hat, zeitlich und quantitativ.

Schalten wir die unregelmäßig verlaufenen Versuche mit Kaninchenserum zunächst aus, so können wir feststellen, daß bei intracutaner einmaliger Vorbehandlung mit der intracutanen Nachinjektion ca. vom 5. Tage an eine Überempfindlichkeit nachweisbar ist. Diese Feststellung scheint im allgemeinen für Serumsensibilisierung am Menschen zu gelten; denn andere Autoren, die mit anderen Seren und zum Teil mit anderer Technik arbeiteten, kamen zu demselben Schluß. *Hamburger* und *Pollak* haben intracutan, um die Vorgänge an der Oberfläche beobachten zu können, *und* subcutan nachinjiziert und den Beginn der nachweisbaren Überempfindlichkeit am 5.—6. Tag gesehen, *Bessau* und *Schwencke* am 5.—7. Tag.

Die Überempfindlichkeitsreaktion ist aber nur mit den homologen Seren auslösbar; Nachinjektion heterologer Sera ergibt keine positive Reaktion, wohl aber kann sie sensibilisierend für nachfolgende Injektionen wirken, falls die injizierte Dosis zur Sensibilisierung ausreichend ist (vgl. Tab. I, II, III, IV und einige folgende).

Haben wir im ersten Teile unserer Arbeit gezeigt, daß ohne jede Nachinjektion intracutane Injektionsdepots von Seren, die anstandslos vertragen worden waren, in der geschilderten Weise „aufflammen" können und dieses Phänomen als lokale Serumkrankheit bezeichnet, so müssen wir doch andererseits einen Teil der von *Hamburger* und *Pollak*, *Bauer*, *Bessau*, *Opitz* und *Preuße* und *Bessau* beobachteten *Mitreaktionon* als solche gelten lassen. Allerdings scheinen uns Versuche, bei denen die Nachinjektionen zur Zeit des schon oder noch möglichen Eintritts der Serumkrankheit erfolgten, nicht beweisend dafür, daß Aufflammen der Erstinjektionsstellen als Mitreaktion anzusehen ist. Versuche aber, in denen die alten Injektionsstellen bei einer Nachinjektion nach längerem Intervall aufflammen, sehen wir mit den genannten Autoren als Mitreaktion an, und zwar im Sinne der Herdreaktion (vgl. Tuberkulin).



Hahn und *Sommer* allerdings konnten mit ihrer Dosierung eine Sensibilisierung im Sinne der Anaphylaxie nicht beobachten, während ihnen und *Hagemann* die Immunisierung nach *v. Behring* in 10 Tagen gelang; dies und die Tatsache, daß zu geringe Dosen keine nachweisbare Sensibilisierung erzeugten, scheint uns ein Hinweis darauf zu sein, daß vielleicht nicht bloß das qualitative, sondern auch das quantitative Moment bei unseren negativen Versuchen mit Kaninchenserum anzuschuldigen ist.

Tabelle I.

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit MS	Reaktion	Reinjektion Tag	Reinjektion mit HS	Reaktion	Bemerkungen
1.	M.	23. VIII. 21	2 × 0,1	0*)	30. VIII.	2 × 0,1	0	*) Flüchtige rezidivierende Urticaria
2.	W.	30. VIII. 21	2 × 0,1	0	7. IX.	2 × 0,1	0	
3.	J.	25. X. 21	2 × 0,1	0	1. XI.	2 × 0,1	0	Am Nachmittag im Bereiche der HS Injektionsstelle eine blaßgelbliche Urticariaeruption, nach 1 Stunde 0. 3. XI. Rezidiv in Talergröße
4.	M.	29. X. 21	2 × 0,1	0	5. XI.	2 × 0,1	0	

Tabelle II.

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit MS	Reaktion	Reinjektion Tag	Reinjektion mit	Reaktion	Bemerkungen
1.	M.	13. IX. 21	2 × 0,1	0	20. IX.	1 × 0,1 MS 1 × 0,1 HS	+ 0	
2.	K.	13. IX. 21	2 × 0,1	0	20. IX.	1 × 0,1 MS 1 × 0,1 HS	+ 0	
3.	M.	13. IX. 21	2 × 0,1	0	20. IX.	1 × 0,1 MS 1 × 0,1 HS	(+)*) 0	*) In der Inkubation einer Lues
4.	Dr. L.	20. IX. 21	2 × 0,1	0	27. IX.	2 × 0,1 MS 2 × 0,1 HS	+ 0	
5.	E.	20. IX. 21	2 × 0,1	0*)	27. IX.	2 × 0,1 MS 2 × 0,1 HS	++ 0	*) Am 26. IX. lokales Exanthem um die Injektionsstellen
6.	S.	23. IX. 21	2 × 0,1	0	30. IX.	0,1 MS in*) fallenden Conzentr. 1 × 0,1 HS	+ 0	*) 1/2, 1/10, 1/20, 1/40 MS in phys. NaCl +, (+), ((+)), (((+)))
7.	L.	23. IX. 21	2 × 0,1	0	30. IX.	1 × 0,1 MS 1 × 0,1 HS	(+) 0	Außerdem 0,1 Casein-Yatren intracutan, das an sich reizt
8.	Dr. B.	18. IV. 21 26. IV. 21 3. V. 21 20. IX. 21	je 2 × 0,1	Siehe Tab. IX	27. IX.	3 × 0,1 MS 1 × 0,1 HS	+++ 0	

Tabelle III.

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit HS	Reaktion	Reinjektion Tag	Reinjektion mit MS	Reaktion	Bemerkungen
1.	Sch.	6. IX. 21	2 × 0,1	0	13. IX.	2 × 0,1	0	
2.	St.	6. IX. 21	2 × 0,1	0	13. IX.	2 × 0,1	0*)	*) Schwache Rötung an der Injektionsstelle
3.	cand.-med. Sch.	6. IX. 21	2 × 0,1	0	13. IX.	2 × 0,1	0	12. IX. abends Urticaria um die HS-Stellen, nach 2 St. abgeklungen, 13. IX. früh zart hämatomartige Randverfärbung der noch bestehenden Rötung

Tabelle IV.

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit HS	Reaktion	Reinjektion Tag	Reinjektion mit	Reaktion	Bemerkungen
1.	Dr. Sch.	6. IX. 21	2 × 0,1	0*)	20. X. 21	2 × 0,1 HS 1 × 0,1 MS	+++ 0	*) will vom 12. ab flüchtige, rezidivierende Urticaria gehabt haben, besond. nach den Mahlzeiten.
2.	H.	13. IX. 21	2 × 0,1	0*)	20. IX. 21	1 × 0,1 HS 1 × 0,1 MS	++ Rötung	*) am 15. IX. Rötung um beide Injektionsstellen in 10 Pf.-Größe 19. IX. Urticaria um beide Injektionsstellen
3.	W.	13. IX. 21	2 × 0,1	0*)	20. IX. 21	1 × 0,1 HS 1 × 0,1 MS	+ 0	*) Jeden Abend flüchtige Urticaria im Umkreis um die Injektionsstellen
4.	K.	13. IX. 21	2 × 0,1	0*)	20. IX. 21	1 × 0,1 HS 1 × 0,1 MS	+ Rötung	
5.	Sch.	20. IX. 21	2 × 0,1	0*)	27. IX. 21	1 × 0,1 HS 1 × 0,1 MS	+ 0	*) Am Abend Urticaria um die Einstichstellen

B. Sensibilisierende und auslösende Wirkung der wechselweisen intracutanen und subcutanen Applikation.

Die Frage, ob und eventl. welchen Einfluß die Applikationsmethode auf die Reaktion der Haut gegen chemische Substanzen hat, ist zuerst von *Jadassohn*, *Apolant*, *Bloch* und anderen bei den Arzneidermatosen in Angriff genommen worden. Während es sich aber dabei um Gewöhnungs- und Überempfindlichkeitserscheinungen an der Haut selbst handelte, ist bei der Proteinkörpereinverleibung von größerer Bedeu-

tung die Frage, wieweit die Sensibilisierung der Haut in Beziehung steht zur, resp. Schlüsse gestattet auf die Sensibilisierung des übrigen Organismus resp. anderer Organe.

Wir können hier auf die Literatur dieser Frage nicht ausführlich eingehen und möchten nur wenige Punkte hervorheben. Wir haben schon im ersten Teil erwähnt, daß *Ohnacker* die primäre Toxizität eines Serums für einen Organismus durch intracutane Vorprüfung allgemein nachweisen wollte; ebenso haben *Hamburger* und *Pollak* bestehende Serumüberempfindlichkeit durch intracutane Injektionen noch vor Ausbruch der Serumkrankheit festgestellt. Die diagnostische Ausnutzung des, wie man annahm, gleichen Reaktionszustandes in Haut und Körper hat *Cuno* und neuerdings *Schiff* empfohlen. Bei der Überempfindlichkeit gegen Serum war man also von der Übereinstimmung des Reaktionszustandes von Haut und übrigem Körper überzeugt; anders war es mit den Tuberkulinreaktionen: *Rolly* folgerte aus seinen Erfahrungen und Tierversuchen, daß die Reaktionen von Haut und Gesamtorganismus verschiedenen Gesetzen folgen; dies haben *Bessau* und *Schwencke* insofern bestätigt, als auch sie zu dem Schlusse kamen, daß nicht immer Tuberkulin-Intracutan- und -Allgemeinreaktion Hand in Hand gehen. Die Differenz zwischen Lokal- und Allgemeinreaktion Tuberkulöser auf Tuberkulin ist auch für die Prognose herangezogen worden. Im vorigen Jahre hat *Klopstock* durch Tuberkulininjektionen, die er tuberkulösen Meerschweinchen in Haut und Leber applizierte, den Reaktionszustand der Haut und anderer Organe des tuberkulösen Organismus vergleichend histologisch klarstellen wollen und beobachtete dabei im Gegensatz zur spezifischen Reaktion der Haut eine kaum feststellbare traumatische in der Leber. Wir möchten hieraus vorerst nicht den Schluß ziehen, daß die Leber des Tuberkulösen auf Tuberkulin nicht spezifisch reagiert. Wir möchten vielmehr, besonders im Hinblick auf die schon allein durch die ganz anderen Durchblutungsverhältnisse bedingte vollkommen andere Resorptionsmöglichkeit glauben, daß diese Versuchsanordnung nicht imstande sein kann, die aufgeworfene Frage zu lösen[1]).

Bei der Trichophytie wissen wir seit *Bruno Bloch*, daß sich von Subcutis, Peritoneum und Blutbahn eine Allergisierung der Haut nicht erzielen läßt Dabei ist aber zu betonen, daß bei der Trichophytie nur das Zusammenwirken von Pilzen resp. deren Produkten und Epidermis zur Krankheit und demgemäß zur Entstehung der Allergie führt.

Bei der Diphtherieimmunisierung jedoch nahm man, wie aus den Arbeiten von *Behring*, *Kleinschmidt*, *Otto* und *Hagemann* ersichtlich,

[1]) Versuche, die in der hiesigen Klinik schon vor einiger Zeit von *Burchardi* angestellt worden sind, haben verwertbare Resultate nicht ergeben.

einen Parallelismus zwischen intracutaner Toxinreaktion und allgemeinem Immunitätszustand an; dabei ist aber zu betonen, daß außer *Hahn* und *Sommer Kraus* und *Doerr* die Grundverschiedenheit in der Immunisierung mit Toxinen und Proteinen hervorheben und *Luithlen* von den antitoxischen und biologischen Eigenschaften der Sera ihre Bedeutung als Kolloide abtrennt. Auch bei spezieller Eiweißüberempfindlichkeit wurde von *Prausnitz* und *Küstner*, *Schiff*, *Le Noir*, *Richet* und *Renard* und anderen die intracutane Reaktion als Indicator benutzt, von den ersteren auch als Sensibilisator, während die französischen Autoren mit intracutan zugeführten Antigenen unspezifische Wirkungen erzielen konnten, wenn sie Prädisponierte behandelten.

Wir haben in eigenen Versuchen auf unserem Arbeitsgebiet bisher nur eine kleine Teilfrage zu entscheiden versucht: die nämlich, wie sich intradermale und subcutane Applikationen in ihrer sensibilisierenden und auslösenden Wirkung zueinander verhalten. Unsere Tab. Va und b zeigen, daß die Reaktionen bei wechselweiser subcutaner und intracutaner Injektion mit den gleichen Mengen ebenso auftraten wie bei intracutaner allein. Betonen möchten wir noch, daß die subcutanen Injektionen mit besonders langen Kanülen ausgeführt wurden, um deutlich zu zeigen, daß die Reaktion nicht an der Einstich-, sondern an der Depotstelle auftritt; bei subcutaner Nachinjektion bestand die Reaktion in starkem Infiltrat und Rötung der Haut über der Depotstelle. Man hätte wohl voraussetzen können, daß die intracutane und die subcutane Applikationsart recht verschieden wirken können; denn sowohl die morphologische Beschaffenheit der beiden Gewebsarten, als auch die in ihnen gegebenen Resorptionsverhältnisse sind doch recht verschieden. Man könnte also geneigt sein, aus unseren Ergebnissen darauf zu schließen, daß durch intradermale Applikation eine Sensibilisierung des ganzen Organismus bedingt wird, wie ja umgekehrt bei Sensibilisierung des Organismus vielfach auch die Haut sensibilisiert wird.

Bei näherer Überlegung ergibt sich aber doch, daß ein solcher Schluß zu weit gehen würde, denn einmal ist doch die Subcutis entwicklungsgeschichtlich zu eng mit der Cutis verwandt, um mit den der Haut ganz fernstehenden Organen analogisiert werden zu können. Auf der anderen Seite werden wir berücksichtigen müssen, daß in die Subcutis deponierte Substanzen durch Diffusion, vielleicht auch durch retrograden Lymphtransport in die Cutis gelangen können; dann brauchte also die von der ersteren aus bedingte Sensibilisierung im Grunde doch nichts anderes zu sein als die intradermal bedingte. Es wird noch weiterer mannigfach variierter Versuche bedürfen, um die Frage zu entscheiden, wieweit die Sensibilisierung von der Haut aus speziell diese betrifft.



Tabelle Va.

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit (*subcutan*)	Reaktion	Reinjektion Tag	Reinjektion mit (*intracutan*)	Reaktion	Bemerkungen
1.	Dr. R.	4. X. 21	2 × 0,1 MS	0	11. X.	1 × 0,1 HS	0	
						1 × 0,1 MS	+++	
2.	Sch.	4. X. 21	2 × 0,1 MS	0	19. X.	1 × 0,1 MS*) 1 × 0,1 MS*)	+++	*) 12½ nachmittags *) 4½ nachmittags
3.	G.	4. X. 21	2 × 0,1 MS	0	12. X.	2 × 0,1 MS	++	
4.	K.	4. X. 21	2 × 0,1 HS	0	11. X.	2 × 0,1 HS	+*)	*) mit Urticaria

Tabelle Vb.

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit (*intracutan*)	Reaktion	Reinjektion Tag	Reinjektion mit (*subcutan*)	Reaktion	Bemerkungen
1.	Dr. L.	20. IX. 21	2 × 0,1 MS	Siehe Tabelle II	4. X.	2 × 0,1 MS	++	
		27. IX. 21	2 × {0,1 HS, 0,1 MS}					
2.	H.	24. IX. 21	2 × 0,1 MS	0	30. IX.	1 × 0,1 MS*)	+	*) außerdem 1 × 0,1 MS intracutan (Reak. +)

C. Immunitätsverhältnisse (Spezifität, Unempfindlichkeit, Konkurrenz der Antigene, andere Einflüsse). Unspezifische Anaphylaxie. Inkubation.

Nachdem wir im vorangehenden den Tatbestand mit theoretischen Andeutungen geschildert haben, wie er sich uns klinisch bei unserer Versuchsanordnung darstellte, sollen unsere nun folgenden Versuche einen Einblick in die Immunitätsverhältnisse (im weitesten Sinne), mit denen wir es bei unseren Befunden zu tun haben, geben.

Was zunächst die Frage der *Spezifität* angeht, so haben wir bereits oben festgestellt, daß bei intracutan sensibilisierten Individuen nur die Nachinjektion homologen Serums die Überempfindlichkeit erkennen läßt. Außer den angeführten Tab. I und III erläuterten die Tab. II, IV, VI von Tab. VII Nr. 1 und 2 diese Verhältnisse. Die Spezifität der Proteinüberempfindlichkeit ist also auch unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen nachzuweisen, wie sie *Fukuhara* für das Serum beim Tier intracutan nachgewiesen hat. Ob die Reaktionsfähigkeit sich nur gegen das Serum richtet oder ob auch Organextrakte des Serumspenders imstande sind, die Reaktion auszulösen, muß noch besonders geprüft werden.

Eine weitere Frage war die, ob mit unserer Methode eine *Unempfindlichkeit* zu erzielen sei. Von einer Reihe von (besonders exanthematischen) Infektionskrankheiten und kachektischen Zuständen wissen wir, daß die Haut bei ihnen gewisse Reaktionen nicht gibt, die sie unter normalen Verhältnissen oder bei anderen krankhaften Zuständen in der Regel zeigt. Diese Beobachtungen und ihren Ausbau verdanken wir *Grüner*, *Brandenburg*, *Rolly*, *Moltschanoff*, *Bessau* und seinen Mit-



arbeitern, *Friedberger* und *van der Reis*, *Schulz* und *Charlton*. Wir haben im 1. Teil unserer Arbeit ausgeführt, daß wir die ca. 7 Tage nach der Intracutaninjektion an den Injektionsstellen mitunter auftretenden Lokalreaktionen als eine lokale Serumkrankheit, als Ergebnis einer in loco verlaufenden oder abgelaufenen Antigen-Antikörperreaktion ansehen. Wir haben in Anlehnung an *v. Pirquet* und *Schick* weiter die Vermutung ausgesprochen, daß in jedem sensibilisierten Organismus eine solche vor sich ginge, die teils an sich so schwach, teils auch so lokalisiert sei, daß sie unbemerkt bleiben müsse. Das Auftreten von Reaktionen an den 1. Injektionsstellen ohne Nachinjektion, macht es wahrscheinlich, daß die Antigen-Antikörperreaktionen, auch bei scheinbar reaktionslosem Verlauf, besonders lebhaft in der Depotregion abläuft. Wir vermögen deshalb zwischen den Resultaten unserer Versuche, sowohl was die gelegentlichen Reaktionen nach einmaliger, als auch was die fast regelmäßigen bei mehrfacher Injektion angeht, und zwischen der klassischen Serumkrankheit keinen prinzipiellen, sondern nur einen graduellen Unterschied zu erblicken.

Legen wir uns nach diesen Voraussetzungen die Frage vor, ob bei wiederholter Reinjektion eine Unempfindlichkeit zu erzielen ist, so müssen wir auf Grund der gleich zu erwähnenden Ergebnisse anderer Autoren untersuchen, ob diese Unempfindlichkeit aufzufassen ist im Sinne der Immunität oder der Antianaphylaxie.

Was zunächst die *Immunität* angeht, so haben *v. Pirquet* und *Schick* festgestellt, daß auch durch mehrfache Injektionen von Serum eine Immunität nicht erzielt wird. *Rosenau* und *Andersen* wollen mit täglichen Injektionen von Serum Immunität erreicht haben, während *Arthus* und *Wolf-Eisner* eine Zunahme der Überempfindlichkeit feststellten. *Hamburger* und *Pollak*, die intracutan nachinjizierten, sahen mit der Zahl der Injektionen Steigerung der Reaktion bis zum spezifischen Ödem, mitunter zwischendurch verminderte oder verlangsamte Reaktion; auch *Prausnitz* und *Küstner*, die, allerdings mit Fischeiweiß, einen Überempfindlichen intracutan behandelten, konnten nach 40 Injektionen vorübergehend eine lokale Herabsetzung der Überempfindlichkeit erzielen. *Le Noir*, *Richet* fils und *Renard* schlagen die Intracutanbehandlung (Tuberkulin), *Normalserum*, (Milch usw.) zur Desensibilisierung von Patienten vor, die an *Quincke*schem Ödem, Urticaria, Asthma bronchiale usw. leiden, wenn Anfälle dieser Erkrankungen durch eines der Agenzien, intracutan injiziert, ausgelöst werden konnten.

Wir haben die hier angeschnittenen Fragen auf zwei Wegen zu klären gesucht. Nach Tab. VIII sind Nr. 1 und 2 7 mal an aufeinander folgenden Tagen injiziert worden; vom 2. Tage an stellte sich bei beiden eine Rötung von kurzer Dauer ein, bei dem einen am 4. Tage eine stabilere, bei beiden vom 5. Tage ab die typische Überempfindlichkeitsreaktion,



die am nächsten und übernächsten Tage wieder in erheblicher Stärke ausgelöst werden konnte. In Tab. IX ist der Versuchsverlauf bei 5 Personen wiedergegeben, die in verschiedenen Abständen reinjiziert wurden. Es ergibt sich, daß mit Reinjektionen im Abstand von 1—2 Wochen eine Steigerung der Überempfindlichkeitsreaktion erzielt wird. Betrug der Abstand 4 Wochen, so erschien die Reaktion abgeschwächt; daß dies aber nicht im Sinne der Immunität, sondern eines Nachlassens der Sensibilisierung zu deuten ist, geht aus den Versuchen 1, 2 und 3 derselben Tabelle hervor, wo die Nachinjektionen nach mehr als 4 Monaten negativ verliefen, die nach einer weiteren Woche wiederholten aber besonders stark positiv ausfielen; die nun folgende Reinjektion, die schon nach 3 Stunden zu Rötung und Ödem führte, die sich im Laufe von 24 Stunden noch verstärkten, macht den Eindruck (zumal da es sich um 2 Individuen handelte, bei denen es in ganz gleicher Weise der Fall war), als ob die — wenn auch vor längerer Zeit — mehrfach Reinjizierten schneller als andere Reinjizierte reagierten, so daß wir folgern können, daß die erste Sensibilisierung, auch wenn sie nach über 4 Monaten abgeklungen schien, dem Körper noch immer die Fähigkeit gelassen hatte, schneller als ein weniger oder gar nicht Vorbehandelter eine Abwehrreaktion zu geben, d. h. die erforderlichen Antikörper schneller bilden zu können.

Ebensowenig wie die Haut im allgemeinen, ist der Depotort der ersten Injektion im besonderen, gleich viel, ob eine lokale Serumkrankheit an ihm besteht resp. bestanden hat oder nicht, „immun" gegen die Reinjektion (Tab. VII Nr. 1 und 2). Der positive Erfolg der Reinjektion an dem bestehenden Herd wird dadurch bewiesen, daß die spezifische Reinjektion im Gegensatz zu der unspezifischen Nachinjektion die Intensität und die Dauer der Reaktion wesentlich verstärkte.

Daß auch die zeitliche Variierung der Nachinjektion nichts ergeben hat, was im Sinne einer Immunisierung zu deuten wäre, geht aus dem oben Gesagten hervor. Wir können diese Schlüsse bzgl. der Immunisierung allerdings nur mit der Einschränkung ziehen, daß die Zahl der Injektionen vielleicht noch immer zu gering war.

Was die Unempfindlichkeit im Sinne der *Antianaphylaxie* anlangt, so schien auf Grund der Literatur die Möglichkeit gegeben, daß wir auch bei unserer Versuchsanordnung etwas davon würden feststellen können. Denn wir haben die lokalen Reaktionen, die mitunter ca. am 7. Tage um die Erstinjektionsstellen oder mit einer (beim Meerschweinchenserum fast vollständigen) Gesetzmäßigkeit an den Reinjektionsstellen nach ca. 24 Stunden auftreten, als lokale Serumkrankheit ansehen müssen. Die Schilderung der Symptome hat gezeigt, daß es sich hier um sehr erhebliche Krankheitsbilder handelt, so daß wir experimentell eine hochgradige lokale Serumkrankheit erzeugt haben.

Bauer hatte festgestellt, daß bei bestehender Serumkrankheit die In-



tracutanreaktion stets an Intensität abnimmt. Nach den Untersuchungen *Bessaus* sind es nur die schwereren Formen der Serumkrankheit, bei denen Antianaphylaxie beobachtet werden kann. Es war bzgl. einer Antianaphylaxie für uns zu prüfen, ob die Herde, die die Serumkrankheit zeigten, sich in ihrer Reaktion anders verhalten, als die „normale“ Haut des Sensibilisierten. Über das Verhalten gegenüber dem Serum, mit dem die Herdreaktion ausgelöst war, gibt Versuch 1—5 der Tab. VII Aufschluß. Die Reaktion fällt mit dem spezifischen Serum an beiden Reinjektionsstellen in gleicher Stärke positiv aus. Ferner haben wir (Tab. VII, Nr. 4, 5, 6) 3 Personen gleichzeitig mit Meerschweinchenserum und einem anderen Serum, je zweimal 0,1, sensibilisiert; zwei von ihnen wurden täglich mit dem bereits geschilderten Erfolge mit 0,1 Meerschweinchenserum fünfmal nachinjiziert; am 6. Tage erhielten alle drei 2 mal 0,1 Meerschweinchenserum. Am nächsten Tage wurde sowohl in die gut positiven MS-Reaktionen als auch in die normale Haut von der anderen vorgespritzten Serumart je 0,1 injiziert; an beiden Stellen fiel der Versuch positiv aus; die positive Reaktion im Herd zeichnet sich durch Zunahme aller Erscheinungen und Verlängerung ihrer Dauer aus. Am folgenden Tage wurde nun in die Reaktionen der normalen Haut und in normale Haut wiederum mit dem gleichen Erfolge das andere Serum injiziert. Ebensowenig wie eine spezifische war eine unspezifische Unempfindlichkeit festzustellen; daran änderte sich auch nichts, wenn wir die Nachinjektionen, je 0,1 Serum, unter veränderten Zeitverhältnissen vornahmen. (Tab. IX, Nr. 1, 4. Nachinjektion; Tab. Va, Nr. 2).

Ebensowenig gelang es uns, mit unserer Versuchsanordnung eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion festzustellen: auch die hochgradige Sensibilisierung gegen *ein* Antigen ließ — weder auf der Haut im allgemeinen noch in den Depots der Vor- und Reinjektionen im besondern — eine Differenz erkennen, aus der wir auf eine Konkurrenz der Antigene, wie sie *Benjamin* und *Witzinger* klinisch beim Scharlach nach prophylaktischen Diphtherieseruminjektionen und experimentell beim Tier mit verschiedenen Sera feststellten, schließen könnten. Unsere Resultate stehen nicht im Gegensatz zu *Luithlen*, der eine Herabsetzung der Entzündungsbereitschaft der Haut durch Zuführung kolloidaler Substanzen feststellte, was aber nichts mit den biologischen Eigenschaften der Sera zu tun habe.

Wenn es uns also auch nicht gelungen ist, etwas von Antianaphylaxie zu erzeugen, so glauben wir doch andererseits von 2 Momenten, daß sie imstande sind, die Reaktion auch unter unseren Versuchsbedingungen zu beeinflussen; in erster Linie scheint es die Syphilis zu sein; unsere freilich noch unvollständigen Untersuchungen ergaben bei Syphilitikern eine sehr auffallende Zahl negativer Resultate. Wie weit sich diese Resultate bestätigen lassen und ob außer der Syphilis

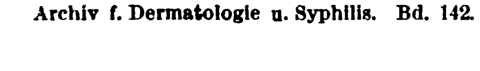


noch andere „konstitutionelle“ Erkrankungen die Reaktionsfähigkeit der Haut beeinflussen, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Noch vorsichtiger möchten wir uns ausdrücken über zwei Patienten, die nach mehrfacher intramuskulärer Injektion von Yatren-Casein unspezifisch positiv reagierten; allerdings fiel die Reaktion in jeder Beziehung schwächer als die spezifischen aus.

Auf Grund der von uns wiedergegebenen Versuche haben wir geschlossen, daß die anaphylaktische Reaktion, als deren Ausdruck wir die Lokalreaktion ansehen, mit unserer Versuchsanordnung nur spezifisch auslösbar ist. Wir müssen uns aber auch noch mit der Frage der *unspezifischen Anaphylaxie* beschäftigen. Mit künstlichem Anaphylatoxin, welches wir nach den Angaben *Nathans* durch Digerierung von Meerschweinchenserum mit Agar gewannen, konnten wir intracutan in Dosen von 2 mal 0,1 keine Reaktion erzielen, trotzdem die Giftigkeit im Tierversuch sichergestellt worden war. (Dieses Anaphylatoxin behielt aber seine spezifische Antigeneigenschaft, insofern es sensibilisierend für eine spätere Meerschweinchenseruminjektion wirkte.) Damit möchten wir jedoch nicht die Möglichkeit ablehnen, daß ein anaphylaktischer oder — vielleicht besser — anaphylaktoider Schock nicht auch unspezifisch provoziert werden kann; dies ist durch die Arbeiten von *Ritz* und *Sachs*, *Bordet* und *Nathan* gezeigt worden[1]). Diese Autoren konnten unter geeigneten quantitativen Verhältnissen in vitro mit unspezifischen Agentien ein Gift herstellen, das Erscheinungen auslöste, wie sie im anaphylaktischen Schock durch spezifisch aufeinander eingestellte Agentien ausgelöst werden. Diese Versuche führten im Gegensatz zu *Friedberger* zu dem Schlusse, daß der anaphylaktische Schock ein unspezifischer auf physikalischer Zustandsänderung des Serums beruhender Vorgang sei. Nun aber hat *Pesci*, dessen Arbeiten uns leider nur im Referat zugänglich waren, den durch Erstinjektionen verschiedener Stoffe ausgelösten Schock als anaphylaktoid bezeichnet; er glaubt, daß ihm in der Tat nur physikalische Vorgänge zugrunde liegen, die nur mit größeren Mengen und ohne Inkubation in Bewegung zu setzen sind; hingegen sei der echte anaphylaktische Schock erst „sekundär physikalisch“, „primär physiko-chemisch“, da „chemische Affinitäten und elektrische Ladung kolloidaler Komplexe“ in Reaktion treten; dieser sei mit geringen Mengen und mit Inkubation auslösbar. Entsprechend dieser Anschauung konnten auch wir nach der Inkubationszeit spezifisch mit kleinsten Mengen (bis zu 0,1 Serum 1 :40) lokal die Überempfindlichkeitsreaktion auslösen, während wie gesagt mit 2 mal 0,1 unspezifischen Anaphylatoxins intracutan keine Reaktion zu erzielen war.

[1]) In diesem Zusammenhange sei die Beobachtung eines „kollapsartigen Zustandes“ erwähnt, den der eine von uns (*B.*) bei experimentellen Versuchen über die Spezifität der *Abderhalden*schen Abwehrfermente durch unspezifische intravenöse Nachinjektion einer Eiweißlösung bei einem Kaninchen erzielte.





Noch ein Punkt bedarf einer kurzen Besprechung: Wir haben im ersten Teil unserer Arbeit über den zeitlichen Ablauf der Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet und sahen ein Intervall von der Antigenzufuhr bis zum Ausbruch der „lokalen Serumkrankheit" an den Erstinjektionsstellen ohne Nachinjektion. Das wäre nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch die *Inkubationszeit* der lokalen Serumkrankheit. Besonders mit Rücksicht auf die Analogien, die sich hier mit den Infektionskrankheiten ergeben, müssen wir uns also mit dem Begriff der Inkubationszeit beschäftigen.

v. Pirquet und *Schick* haben bekanntlich die Inkubationszeit dahin erklärt, daß sie diejenige Zeitspanne umfaßt, die vergeht vom Eindringen des Antigens bis zu dem Augenblick, wo genügend Antikörper gebildet sind, so daß diese mit dem Antigen in Reaktion treten. Die so aufgefaßte Inkubationszeit entspricht also tatsächlich ganz dem alten klinischen Begriff. Sie gibt aber für ihn eine moderne Erklärung. Außerdem aber erhebt sich bei jeder Infektionskrankheit, die zu Allergieerscheinungen oder — anders ausgedrückt — zu Immunitätsphänomenen im weiteren Sinne führt, die Frage, wann sich solche Erscheinungen aufdecken lassen. *Saeves* hat bei den Trichophytien des Meerschweinchens gefunden, daß die wirklich akute Antigen-Antikörperreaktion erst einsetzt, wenn der klinische Beginn der Krankheit schon vorüber ist, wenn der Prozeß sich akut zur Heilung wendet. *Neisser* hat bei der Lues von einer „biologischen Inkubationszeit" im Gegensatz zur klinischen gesprochen und als die erstere diejenige bezeichnet, welche bis zu dem Auftreten der „Immunität gegen den Primäraffekt" vergeht — die bekanntlich erst 10—12 Tage nach dem Manifestwerden des Primäraffektes nachweisbar ist. *Max Jessner* hat an den *Neisser*schen Begriff der biologischen Inkubationszeit angeknüpft und auf Grund der Ergebnisse seiner Sporotrichosestudien an der Rattenhaut, bei denen er den Eintritt der Immunität gegen Superinfektion noch vor Manifestwerden der Erstinfektion feststellte, von einer „Immunitätsinkubationszeit" zur Bezeichnung derjenigen Zeitspanne gesprochen, die vom Augenblick der Infektion bis zu dem Zeitpunkt verstreicht, in dem eine gleichartige und gleich starke neue Infektion nicht mehr angeht.

So richtig es auch ist, aus klinischen und theoretischen Gründen an dem üblichen Begriff der Inkubationszeit festzuhalten, so sehr ist es doch notwendig, für jeden zur Antikörperbildung führenden Prozeß die Zeit zu bestimmen, welche vergeht bis zu dem Augenblick, in dem die veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus nachweisbar ist. Man kann dafür sehr wohl den von *Neisser* geprägten Ausdruck der „*biologischen Inkubationszeit*" wählen; aber man darf diesen nicht beschränken auf das Einsetzen der „Immunität gegen den Primäraffekt" bzw. des zum mindesten lokalen Refraktärseins gegen eine Superinfektion. Auch bei der Lues sind ja unzweifelhaft biologische Veränderungen im Organismus schon vorhanden, ehe der Primäraffekt selbst manifest



wird. Auch diesen sehen wir jetzt schon als den Ausdruck einer veränderten Reaktionsfähigkeit an. Für die Rattensporotrichose wird dasselbe zu gelten haben. Man wird also als *biologische Inkubationszeit diejenige Zeit definieren können, welche zwischen dem Augenblick der Antigenzufuhr und dem der nachweisbar veränderten Reaktionsfähigkeit vergeht.* Dann wird man aber auch weiterhin noch die einzelnen durch die Antigenzufuhr bedingten Reaktionen berücksichtigen müssen. Die Inkubationszeit der allergischen entzündlichen Reaktionen ist eine andere als die der „Immunität" oder der Agglutininbildung usw. Den ersten Schritt auf diesem Gebiete bedeutet die Entdeckung *Hamburgers* und *Pollaks,* die schon vor Auftreten der Serumkrankheit durch kombinierte intracutane-subcutane Injektion den Eintritt der Überempfindlichkeit bewiesen. Weiterhin ist durch die unspezifische Resistenzsteigerung *Pfeiffers*, durch den Nachweis spezifischer und unspezifischer Abwehrfermente sehr bald nach der parenteralen Zuführung artfremder Agenzien nach *Abderhalden* und durch die Depressionsimmunität, die *Morgenroth, Biberstein* und *Schnitzer* beobachtet haben, bewiesen, daß schon kurze Zeit, Stunden oder Bruchteile von Stunden, nach dem Eindringen einer körperfremden „Noxe" Abwehrreaktionen des Organismus nachweisbar sind. Die Versuche *Oshikawas*, die *Friedberger* veröffentlicht hat, wirken besonders anschaulich in unserem Sinne deshalb, weil das Antigen nach kürzester Zeit wieder eliminiert wurde und trotzdem vermocht hat, nachweisbare Antikörperreaktionen zu bewirken. Man kann also sagen, daß schon Minuten nach der Zuführung des Antigens Reaktionen des Körpers eingeleitet werden. Bewiesen sind sie erst in dem Augenblick, in dem sie nachweisbar werden; bis dahin also reicht die biologische Inkubationszeit der betreffenden Reaktion. Es ist klar, daß ihre Bestimmung abhängig ist von der Feinheit und Mannigfaltigkeit unserer Untersuchungsmethoden; je mehr wir diese ausbilden, um so kürzer wird die Zeit, welche bis zur Nachweisbarkeit irgendeiner Reaktionsänderung vergeht, werden. Und es ist — auch auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse — sehr wahrscheinlich, daß der Satz, den *Morgenroth* und seine Mitarbeiter für die Depressionsimmunität aussprechen, immer allgemeinere Bedeutung gewinnen wird, daß nämlich *im Augenblick der Primärinfektion Immunreaktionen einsetzen.*

Tabelle VI.

Nr.	Name	Tag	Vor-injekt. mit MS	Reaktion	1. Reinjektion		Reaktion	2. Reinjektion		Reaktion
					Tag	mit		Tag	mit	
1.	M. I	18.IX.21	2 × 0,1	0	20.IX.21	1 × 0,1 MS	+	27.IX.21	1 × 0,1 MS	(+)—+
						1 × 0,1 HS	0		1 × 0,1 HS	(+)
2.	K.	18.IX.21	2 × 0,1	0	20.IX.21	1 × 0,1 MS	+	27.IX.21	1 × 0,1 MS	++
						1 × 0,1 HS	0		1 × 0,1 HS	0
3.	M. II	18.IX.21	2 × 0,1	0	20.IX.21	1 × 0,1 MS	(+)	27.IX.21	1 × 0,1 MS	(+)—+
						1 × 0,1 HS	0		1 × 0,1 HS	0

Tabelle

Nr.	Name	1. Vorinjektion Tag	1. Vorinjektion mit	Weitere Vorinjektionen Tag	Weitere Vorinjektionen mit	Letzte Vorinjektion Tag	Letzte Vorinjektion mit	Reaktion
1.	Dr. L.	20.IX.21	2×0,1 MS	—	—	—	—	0
2.	stud. med. dent. E.	20.IX.21	2×0,1 MS	—	—	—	—	0*)
3.	F.	19.IX.21	2×0,1 MS 2×0,1 HS	20. X. 21. X. 22. X. 23. X. 24. X.	je 0,1 MS	25. X. 21	2×0,1 MS	+
4.	N.	19.IX.21	2×0,1 MS 2×0,1 KS	20. X. 21. X. 22. X. 23. X. 24. X.	je 0,1 MS	25. X. 21	2×0,1 MS	+ +
5.	O.	19.IX.21	2×0.1 MS 2×0,1 KS	—	—	25. X. 21	2×0,1 MS	+

Tabelle

Nr.	Name	Tag	1. Injektion mit	Reaktion	Nachinjektion mit 1×0,1 MS: 1. Tag	Reaktion	2. Tag	Reaktion	3. Tag	Reaktion	4. Tag	Reaktion	5. Tag	Reaktion	unter 2×0,1 MS: 6. Tag	Reaktion
1.	F.	19. X. 22	2×0,1 MS 2×0,1 HS	0 0	20. X.	0	21. X.	0 (Rötg.)	22. X.	0 (Rötg.)	23. X.	0 (Rötg.)	24. X.	+ +	25. X.	+
2.	N.	19. X. 21	2×0,1 MS 2×0,1 KS	0 0	20. X.	0	21. X.	0 (Rötg.)	22. X.	0 (Rötg.)	23. X.	0 (Rötg.)	24. X.	+ +	25. X.	+ +
3.	O.	19. X. 21	2×0,1 MS 2×0,1 KS												25. X.	+

VII.

1. Nachinjektion		Reaktion	2. Nachinjektion		Reaktion	Bemerkungen
Tag	mit? Ort?		Tag	mit? Ort?		
27. IX. 21	0,1 MS	±	—	—	—	
	0,1 HS in die Injektionsstellen v. 20. IX.	0				
	0,1 MS	±				
	0,1 HS in die normale Haut	0				
27. IX. 21	0,1 MS	± ±	—	—	—	*) am 26. X. abends flammen beide Erstinjektionsstellen in Markstückgröße urticariell und rot auf. Nachinjektion in diese Herde.
	0,1 HS in die Injektionsstellen v. 20. IX.	0				
	0,1 MS	± ±				
	0.1 HS in die normale Haut	0				
26. X. 21	0,1 HS in den MS-Herd vom 25. X.	+ + + †)	27. X. 21	2×0,1 MS in den HS-Herd vom 26. X.	+ +	†) Die Reininjektionen im Herd halten sich länger frisch rot als die in der normalen Haut, die bereits im Zentrum abblassen und zart hämorrhagischen Rand haben. In den Herdreaktionsstellen vollzieht sich diese Entwicklung langsamer.
	0,1 HS in die normale Haut	+ +		2×0,1 MS in die normale Haut	+ +	
26. X. 21	0,1 KS in den MS-Herd vom 25. X.	+ + +	27. X. 21	2×0,1 MS in den KS-Herd vom 26. X.	+ +	
	0,1 KS in die normale Haut	+ +		2×0,1 MS in die normale Haut	+	
26. X. 21	2×0,1 KS in den MS-Herd vom 25. X.	+ + + †)	27. X. 21	2×0,1 MS in den KS-Herd vom 26. X.	+	
	2×0,1 KS in die normale Haut	+		2×0,1 MS in die normale Haut	+	

VIII.

Nachinjektion			Nachinjektion mit 2 × 0,1 MS			Nachinjektion mit 0,1 MS		Bemerkungen
7. Tag	mit? Ort?	Reaktion	8. Tag	Ort	Reaktion	9. Tag	Reaktion	
26. X.	0,1 HS in den MS-Herd vom 25. X.	+ + +	27. X.	a) in den HS-Herd vom 26. X.	+ +	28. X.	+ + *)	*) Von den Reaktionen vom 26. X. ist die obere (im Herd) noch infiltriert und urticariell, die untere schon stark abgeblaßt. Die doppelt injizierten Stellen vom 27. X. noch stark gerötet und infiltriert bis Kleinhandtellergröße; die einmal injizierten Stellen sind zentral abgeblaßt, die Randpartien lividhämorrhagisch.
	0,1 HS in die normale Haut	+ +		b) in die normale Haut	+ +			
26. X.	0,1 KS in den MS-Herd vom 25. X.	+ + +	27. X.	a) in den KS-Herd vom 26. X.	+ +			
	0,1 KS in die normale Haut	+ +		b) in die normale Haut	+			
26. X.	2×0,1 KS in*) die MS-Herde	+ + +	27. X.	a) in die KS-Herde vom 26. X.	+			*) Noch immer frisch entzündlich infiltriert, während die untere lividhämorrhagisch abblaßt.
	2×0,1 KS in die normale Haut	+		b) in die normale Haut	+			

Tabelle

Nr.	Name	Tag	Vorinjektion mit MS	Reaktion	1. Nachinjektion		Reaktion	2. Nachinjektion		Reaktion	3. Nachinjektion	
					Tag	mit MS		Tag	mit MS		Tag	mit MS
1.	Dr. B.	18. IV. 21	2×0,1	0	26. IV. 21	2×0,1	+ + +	3. V. 21	2×0,1	+ + +[1])	20. IX. 21	2×0,1
2.	Dr. O.	18. IV. 21	2×0,1	0	26. IV. 21	2×0,1	+ + +	3. V. 21	2×0,1	+ + +[1])	20. IX. 21	2×0,1
3.	Dr. Sp.	3. V. 21	2×0,1	0	9. V. 21	2×0.1	(+) — +	20. IX. 21	2×0,1	0	27. IX. 21	2×0,1
4.	Sch.	16. VIII. 21	2×0,1	0	23. VIII. 21	2×0,1	+ +	25. X. 21	2×0,1	+[5])	—	—
5.	cand. med. K.	30. VIII. 21	2×0,1	0	6. IX. 21	2×0,1	+ +	20. IX. 21	2×0,1	+ +	27. IX. 21	2×0,1

Schlüsse.

Diese Untersuchungen und ihre Fortsetzung sollen unter anderem zwei praktische Gesichtspunkte in den Vordergrund rücken. 1. Die Bedeutung parenteraler Eiweißzufuhr im allgemeinen; 2. die therapeutischen Ausnutzungsmöglichkeiten intracutaner Applikation im besonderen.

Die Allgemeinwirkung artfremden Proteins ist, wenn wir von der primären Toxizität absehen, eine unspezifische und eine spezifische; sie wirkt bei geeigneter Applikationsart und -menge umstimmend, wie wir glauben möchten derart, daß die allgemeine Empfindlichkeit unter geeigneten Verhältnissen unspezifisch gesteigert nachgewiesen werden kann. Spezifisch aber wirkt sie mehr oder minder allergisierend im Sinne der Anaphylaxie; das bedeutet einmal die stets zu beachtende Möglichkeit der Serumkrankheit oder des anaphylaktischen Schocks bei Reinjektionen im kritischen Intervall. Ferner ist bei der großen Verbreitung der Proteinkörpertherapie in allen möglichen Formen durchaus die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß verhängnisvolle Überempfindlichkeiten gesetzt werden können.

Zusammenfassend möchten wir sagen:

1. Die Haut normaler Menschen reagiert auf die Zuführung verschiedener artfremder Sera — wir haben Meerschweinchen-, Hammel- und Kaninchenserum angewendet — primär verschieden; außerdem gibt es individuelle Unterschiede bei verschiedenen Menschen in der Reaktion gegenüber derselben Serumart. Die mit Inkubation auftretenden Phänomene im Bezirke der Erstinjektionsstellen entsprechen



IX.

Reaktion	4. Nachinjektion		Reaktion	5. Nachinjektion		Reaktion	6. Nachinjektion		Reaktion	7. Nachinjektion		Reaktion	Bemerkungen
	Tag	mit MS		Tag	mit MS		Tag	mit MS		Tag	mit MS		
0	27. IX. 21	3×0,1[4]	+++[2]	4. X. 21	1×0,1	++++[3]	5. X. 21	1×0,1	+++				[1]) Nekrose im Zentrum. [2]) Nach 3 Stunden schon ++ [3]) Schon nach 3 Stunden ++ [4]) Außerdem 1×0,1 HS [5]) Um die eine Injektionsstelle markstückgroße Rötung und geringe Infiltration
0	27. IX. 21	2×0,1	+++[2]	4. X. 21	1×0,1	++++[3]	5. X. 21	1+0,1	++++				
+++	—	—	—										
—	—	—	—										
+++	5. X. 21	1×0,1	+++										

nur zum Teil den „Mitreaktionen"; zum Teil sind sie — mit Sicherheit da, wo überhaupt keine Reinjektion erfolgt ist — als lokale Serumkrankheit anzusprechen.

2. Bei intracutanen Reinjektionen tritt die Überempfindlichkeit des Normalen auf die 3 Sera *spezifisch* — durch typische Reaktion nachweisbar nach Ablauf von 5—7 Tagen von der Erstinjektion an gerechnet — auf, wenngleich vereinzelt schon vom 3. Tage an eine flüchtige Rötung ohne Infiltrat an den Reinjektionsstellen beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeit ist meist noch 14 Tage nach der sensibilisierenden Intracutanreaktion intracutan nachweisbar, mit Meerschweinchenserum besser als mit Hammelserum; auch nach 3 Wochen kann der Nachweis noch gelingen; nach ca. 4 Monaten fiel die Reaktion zunächst negativ aus, jedoch ergab die Wiederholung nach einem Intervall von einer Woche schon nach 3 Stunden ein positives Resultat, das nach zeitlicher Dauer und Intensität die an anderen, nur einmal Sensibilisierten auftretenden Reaktionen so wesentlich übertraf, daß dies nur mit einer erhöhten Bereitschaft zur Antikörperbildung zu erklären ist, die durch die weit zurückliegende erste Sensibilisierung bewirkt war. — Quantitative Verhältnisse spielen bei den Sensibilisierungsversuchen eine Rolle.

3. Die Sensibilisierung ist — bei Verwendung gleicher Dosen — mit subcutanen Injektionen gegen cutane und umgekehrt gelungen.

4. Unempfindlichkeit im Sinne der Immunität oder der Antianaphylaxie konnten wir mit unserer Versuchsanordnung nicht nachweisen, ebensowenig eine „Konkurrenz der Antigene". Hingegen ergab die



Sensibilisierung von Syphilitikern eine auffallende Zahl negativer Resultate, während zwei mit Yatrencasein intramuskulär mehrfach vorbehandelte Patienten unspezifisch positiv reagierten.

5. Spezifisch konnten wir die anaphylaktische Lokalreaktion nach der Inkubation mit kleinsten Mengen (bis 0,1 Serum $^1/_{40}$) hervorrufen. Unspezifisch nach den Angaben von *Nathan* in vitro hergestelltes Anaphylatoxin rief keine Lokalreaktion hervor, sondern wirkte nur sensibilisierend entsprechend der dazu benutzten Serumart.

6. Abgesehen von dem üblichen, den klinischen Bedürfnissen angemessenen Begriff der Inkubationszeit, muß man auch die Zeit, welche vom Augenblick der Antigenzufuhr bis zum Auftreten der verschiedenen biologischen Reaktionen vergeht, berücksichtigen. Der von *Neisser* für die Inkubation bis zum Auftreten der Immunität gegen Syphilis geprägte Ausdruck „biologische Inkubationszeit" entspricht dieser allgemeinen Forderung. Was *Neisser* im besonderen gemeint hat, hat *M. Jessner* als „Immunitätsinkubationszeit" spezialisiert. Auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse ist es sehr wahrscheinlich, daß mit Verfeinerung der Untersuchungsmethoden das Einsetzen von Immunreaktionen vom Augenblick der Primärinfektion an nachweisbar sein wird, d. h. daß die biologische Inkubationszeit unendlich klein sein wird.

Literatur.

Abderhalden, Abwehrfermente. Julius Springer, Berlin 1914. 4. Aufl. — *Apolant*, Dermatol. Zeitschr. **6**, 67. 1899. — *Arthus*, Cont. rend. Soc. Biol. 1919. — *Bauer, F.*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**, 662. 1911. — *Bauer, F.*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 2, S 71. — *Bauer, F.*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 8. — *v. Behring*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 19, S. 813. — *v. Behring*, Ges. Abhandl. Neue Folge. Bonn 1915. — *Benjamin u. Witzinger*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**, 123. 1911. — *Benjamin u. Witzinger*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**, 73. 1911/12. — *Bessau*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 15. — *Bessau*, Jahrb. f. Kinderheilk. **81**, 183. 1915. — *Bessau*, Habilitationsschrift. S. Karger, Berlin 1915. — *Bessau u. Schwencke*, Jahrb f. Kinderheilk. **79**, 123. 1914. — *Bessau, Opitz u. Preuße*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **74**, 162. 1914. — *Bessau, Schwencke u. Pringsheim*, Jahrb. f. Kinderheilk. **89**, 293. 1915. — *Biberstein, Hans*, Dissert. Breslau 1916. — *Bieber, W.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **32**, H. 5, S. 32. 1921. — *Bloch, Br.*, Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1917. Nr. 39. — *Bloch, Br.*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **9**, 1911. — *Bondy*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 49, S. 1704. — *Bordet*, Cont. rend. Soc. biol. T. 74, Nr. 5, 1913, zit. nach *Nathan*, s. u. — *Brandenburg*, Dtsch. med. Wochenschr. **1910**, Nr. 12, S. 561. — *Busson u. Löwenstein*, Zeitschr. f d ges. exp. Med. **11**, H. 516, S. 337. — *Cuno*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 20, S. 1017. — *Doerr*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 41, S. 937. — *Fukuhara*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **11**, 614. 1911. — *Frank, Rosenthal u. Biberstein*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 29. — *Friedberger*, Die Anaphylaxie aus *Kraus* u. *Bruegsch*. Spez. Pathol. u. Therap. — *Friedberger u. van der Reis*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38, S. 1075. — *Grüner*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 56, S. 1681. — *Hagemann*,



Behrings ges. Abhandl. Neue Folge. Bonn 1915, S. 75. — *Hahn u. Sommer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1. — *Hamburger u. Grüner*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 313. — *Hamburger u. Pollak*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 32, S. 1161. *Hoffmann, W.*, Hyg. Rundschau 1903. — *Holländer*, Zeitschr. f. Tuberkul. **35**, H. 2, S. 81. 1921. — *Jadassohn*, Dtsch. Klinik 1902, S. 117. — *Jessner, Max*, Habilitationsschrift. Experimentelle und histologische Studien über Rattensporotrichose; ersch. demnächst im Arch. f. Dermatol u Syphilis. — *Kassowitz*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 29, S. 834. — *Kasten*, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 36, S. 637. — *Kißling*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 51, S. 2510. — *Kleinschmidt u. Viereck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 41, S. 197. — *Klopstock*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 8. — *Krannhals*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 16, S. 836. — *Le Noir, Richet fils u. Renard*, Ref. Zentralbl. f. Dermatol. usw. **3**. — *Luithlen*, Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 37/38. — *Moltschanoff*, Jahrb. f. Kinderheilk. **75**, 435. 1912. — *Morgenroth, Biberstein u. Schnitzer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 13. — *Moro*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 14. 1910. — *Nathan*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **17**, H. 4, S. 478. 1913. — *Nathan*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **18**, H. 6, S. 636. 1913. — *Nathan*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **23**, H. 2, S. 204. 1915. — *Neisser, A.*, Beitr. z. Pathol u. Therap. d. Syphilis, Berlin 1911, S. 155ff. — *Neufeld*, Zeitschr. f. Tuberkul. **35**, H. 1, S. 11. — *Ohnhacker*, Therap. d. Gegenw. 1909, S. 512. — *Opitz*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1920 u. 1921. — *Oshikawa*, mitget. v. *Friedberger*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **33**, H. 4/5, S. 306. 1921. — *Otto*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 11, S. 543. — *Pesci*, Ref. Zentralbl. f. Dermatol. **3**, 140, 215, 440. — *Petruschky*, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 145. — *v. Pirquet u. Schick*, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 758 u. 1244. — *v. Pirquet u. Schick*, Die Serumkrankheit, Deuticke 1905. — *v. Pirquet*, Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 28, S. 855. — *v. Pirquet*, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30, S. 1457. — *v. Pirquet*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9, S. 271. — *v. Pirquet*, Klin. Stud. üb. Vacc. usw. Wien 1907. — *v. Pirquet*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909, S. 468. — *Pollak u. Mautner*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 21, S. 926. — *Ponndorf*, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 750. — *Ponndorf*, Die Heilung der Tuberkulose. Selbstverlag 1921. — *Prausnitz u. Küstner*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Orig. **86**, H. 2, S. 160. 1921. — *Ritz u. Sachs*, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 22. — *Rohmer*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 29. — *Rolly*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 44, S. 2275. — *Rolly*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 24, S. 1285. — *Rosenthal u. Biberstein*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 16, S. 864. — *Saeves*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, H. 2, S. 161. — *Schick*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 47, S. 2608. — *Schiff, Paul*, zit. nach Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Sutter*, Dermatol. Zeitschr. **24**, S. 65. 1917. — *Timm*, Beitr. z. Klinik der Tuberkul. **48**, H. 2, S. 195. 1921. — *Viereck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 21, S. 977. — *Weber*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **84**, 425. 1917. — *Wolff-Eisner*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 95.



(Aus der deutschen dermatologischen Universitätsklinik in Prag
[Vorstand: Prof. *C. Kreibich*].)

Zur Röntgentherapie der spitzen Kondylome.

Von
Dr. Siegmund Schoenhof,
Assistent der Klinik.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. August 1922.)

Die Behandlung der spitzen Kondylome in der gebräuchlichen Weise durch Ätzung oder operative Entfernung mit nachfolgender Kauterisation oder Ätzung bringt oft dem Arzt und dem Patienten eine Enttäuschung. Bei größerer Ausbreitung der Kondylome, wie sie namentlich bei Frauen während der Gravidität vorkommen, ist oft ein verstümmelnder Eingriff notwendig, dem manchmal sogar die kleinen und Teile der großen Labien zum Opfer fallen. Aber auch sonst führt die Abtragung der Kondylome am weiblichen Genitale selten zu einer Heilung per primam, sondern es kommt meist zu kürzer oder länger dauernden Eiterungen, wie sie ja bei der Unmöglichkeit einer Reinhaltung des Terrains, auf dem die Kondylome wuchern, selbstverständlich ist. Dasselbe gilt von den spitzen Kondylomen beim Manne. Große am Praeputium sitzende Kondylome können namentlich dort, wo primär oder durch die Kondylome bedingt eine Phimose besteht, nur durch Circumcision entfernt werden, während die breitbasig an der Glans penis und im Sulcus coron. sitzenden Wucherungen bei ihrer Entfernung gleichfalls oft zu Eiterungen führen. Auch ganz kleine Kondylome können durch ihren Sitz Schwierigkeiten bei der Entfernung bieten, so namentlich die im Anfangsteile der Urethra, sowie in der Fossa navicularis sitzenden und die in den Falten und Buchten des männlichen und weiblichen Genitales vorkommenden Wucherungen. Schließlich kommen auch bei operativer Entfernung sehr häufig Rezidive vor, die vielleicht im Sinne *Waelschs* durch schon vorher stattgehabte Überimpfung auf die durch das Sekret macerierte Schleimhaut oder direkt durch Übertragung während der Entfernung durch kleinste Läsionen der gesunden Haut oder Schleimhaut zu deuten wären, wie sie namentlich bei Verwendung des scharfen Löffels unvermeidlich sind. Diese häufigen Rezidive sind



es (wir erinnern uns an einen Fall, der bereits 9 mal im Zeitraum von 2 Jahren excochleiert wurde), welche trotz der Harmlosigkeit des Leidens zu schwerer psychischer Depression führen können. Die Röntgenbehandlung der spitzen Kondylome war daher gewiß gegenüber der bisher geübten als Fortschritt zu begrüßen. Wohl sind schon seit längerer Zeit von verschiedenen Röntgenologen spitze Kondylome mit wechselndem Erfolg bestrahlt worden, aber erst *Winter*, dann *Stein* und *Matt* haben über eine größere Zahl meist sehr ausgedehnter spitzer Kondylome bei Frauen berichtet, die durch Radiotherapie geheilt wurden. Über die Röntgenbehandlung von spitzen Kondylomen bei Männern liegen noch keine Beobachtungen an größerem Krankenmateriale vor. Nur *F. M. Mayer* erwähnt, allerdings ohne Mitteilung von Krankengeschichten, die Vorzüge der Radiotherapie der Condylomata accuminata bei der Frau sowohl wie beim Mann.

Wir haben seit Januar 1921 eine Reihe von spitzen Kondylomen bei Männern und Frauen, und zwar fast durchweg mit gutem Erfolg bestrahlt und berichten über unsere Resultate bei jenen Fällen, die wir bis Oktober 1921 in Behandlung genommen haben, die wir also seit ihrer Heilung ein halbes bis 1 Jahr beobachten konnten. Wir können in diesem Zusammenhang 12 Fälle anführen, von denen 7 Männer und 5 Frauen betrafen.

Wir bestrahlten mit einem Inductorium der Firma Reiniger, Gebbert und Schall (alte Type) und Sideröhren unter 3—4 mm Al. filter, und zwar verabfolgten wir 16—18 H meist in dosi refracta und wiederholten diese Bestrahlungsserie in 6—8 wöchentlichen Intervallen bis zur völligen Heilung, wozu meist 2—3 Serien notwendig waren.

Im folgenden geben wir kurz die Krankengeschichten der behandelten Fälle.

Männer.

Fall I. Sl. J. 26 Jahre alt.

Pat. hat im August 1920 eine Gonorrhöe ant. durchgemacht, mit der er 2 Monate in Behandlung stand. Im November zeigten sich um das Orificium mehrere kleine Wärzchen, welche trotz mehrfacher Excochleation, Kauterisation und Ätzung immer rezidivierten und später auch auf die Glans übergriffen. In letzter Zeit bildeten sich derartige Wärzchen auch in der Urethra, die dem Pat. angeblich starke Harnbeschwerden verursachten.

An der Innenfläche des Praeputiums sowie an der Glans finden sich zahlreiche, teils einzeln stehende, teils in kleineren und größeren Gruppen angeordnete spitze Kondylome. Das Orificium ist geschwollen und gerötet, die Fossa navicularis von einer größeren Gruppe ziemlich hoher spitzer Kondylome eingenommen. Die Schleimhaut des Praeputiums und der Glans vielfach erodiert, zeigt mehrere von der Excochleation der Kondylome herrührende flache Narben (Abb. 1). Die Harnbeschwerden des Pat. lassen auch an Wucherungen von Kondylomen in der Urethra denken, doch ist deren Feststellung durch das Urethroskop wegen starker Schmerzen und Blutung nicht möglich.



Die Bestrahlung wird in 2 Sitzungen, am 11. und 21. II. 1921 vorgenommen und zwar senkrecht auf den Penis nach Zurückstreifen des Präputiums; die Dosis betrug 9 H/3 mm Al. Am 22. III besteht nach anfänglicher Besserung fast derselbe Zustand, wie bei Beginn der Behandlung, nur die Kondylome in der Fossa navicularis sind etwas kleiner geworden. 22. und 29. III. 1921 neuerliche Bestrahlung der Dorsalseite des Penis. 30. IV. an der Dorsalseite des Penis und am



Abb. 1.



Abb. 2.

Orificium die Kondylome stark verkleinert, in der Gegend des Frenulum hingegen eher etwas vergrößert. 30. IV. und 6. V. Bestrahlung der ventralen Seite mit gleichen Dosen. Mitte Juni sind auch hier die Kondylome stark eingesunken, die am Dorsum sitzenden fast geschwunden. Anfang Oktober stellt sich Pat. geheilt vor (Abb. 2).

Fall II. B. J., 33 J. alt, hat angeblich niemals an Tripper oder Ausfluß gelitten. Pat. ist seit 7 Monaten verheiratet, die Frau gesund, hat weder Fluor noch Kondylome. Pat. hatte früher Warzen an den Händen, die excochleiert wurden. Seit 5 Wochen bemerkt Pat. eine Wucherung am Präputialrande.

Am Präputialrande und von dort auf die Innenseite des Praeputiums übergreifend finden sich zahlreiche, dicht gedrängte, etwa 1 cm hohe, hahnenkammartige papilläre Excrescenzen, von denen die am Präputialrande sitzenden an ihrer Oberfläche verhornt sind. Kein Ausfluß aus der Urethra, die Schleimhaut der Glans und des Praeputiums trocken. Pat. wird am 13. und 19. II. 1922 bestrahlt und zwar jedesmal mit 9 H/ 4 mm Al. Pat., der Prag verlassen hat und nicht mehr zur Bestrahlung kam, gibt Ende August an, daß sich sein Zustand wesentlich gebessert habe; es bestehen nur mehr vereinzelte flache Wärzchen am Präputialsaum.

Fall III. St. J. 42 J.alt, machte 1912 eine Gonorrhoea ant. durch, seither keine Beschwerden. Seit 6 Wochen bemerkt er kleine Wucherungen im Sulcus coronarius.

Dort findet sich zu beiden Seiten des Frenulums eine Reihe etwa 3—4 mm hoher, einzeln stehender spitzer Kondylome. Es besteht keine Balanitis, keine stärkere Sekretion, für Reste einer Gonorrhöe kein Anhaltspunkt. 7. III. und 14. III. erster Bestrahlungszyklus je 9 H/4 mm Al. Am 31. III. die Kondylome stark verkleinert, stellen flache Excrescenzen dar. Da kein weiterer Rückgang zu bemerken ist, wird eine zweite Bestrahlungsserie am 27. IV. und 4. V. vorgenommen; die Dosierung ist die gleiche wie das erstemal. Am 25. V. sind die Excrescenzen restlos geschwunden. Bei der Nachuntersuchung Mitte November und Anfang März 1922 finden sich normale Verhältnisse.

Fall IV. A. J., 32 Jahre alt. Seit mehr als einem Jahre besteht ein serös-eitriger Ausfluß aus der Harnröhre; Gonokokken wurden niemals nachgewiesen. Seit einem Jahre entwickelten sich an der Urethalmündung kleine Wärzchen.



Die bisherige Behandlung (Ätzung mit Lapisstift, Kaustik, Streupulver, Adstringentien) war erfolglos.

Nach Zurückstreifen des Praeputiums der Spalt des Orificiums verengt durch zwei etwa $^1/_2$ cm hohe hahnenkammartige Gruppen spitzer Kondylome. Bei Urethroskopie, die sehr schmerzhaft ist, sieht man im obern Drittel der Harnröhre ebenfalls vereinzelte kleine Papillome.

18. IV. 1921 1. Röntgenbestrahlung 6 H/4 mm Al.
25. IV. „ 2. „ 6 H/4 mm Al.
3. V. „ 3. „ 6 H/4 mm Al.

Schon bei der 3. Bestrahlung sind die äußerlich sichtbaren Kondylome etwa um die Hälfte verkleinert. 6 Wochen nachher alle Kondylome, auch die im ersten Drittel der Harnröhre vollständig geschwunden, die Sekretion aus der Harnröhre ist stärker geworden, mikroskopisch besteht das Sekret aus Leukocyten, Epithelien und vereinzelten grampositiven Kokken. Pat. wird Behandlung mit Adstringentien angeraten. Nach 7 Monaten stellt sich Pat. neuerlich vor. Es sind alle Erscheinungen, auch der Ausfluß geschwunden.

Fall V. L. J., 27 J. alt. Pat. hat angeblich vor einem Jahre einen nichtgonorrhoischen Ausfluß gehabt. Seit Jugend besteht eine Phimose. Seit 4 Monaten bemerkt Pat. das Auftreten kleiner Wärzchen am Präputialsaum, welche rasch wuchsen, zunächst lebhaft rot und weich waren und in letzter Zeit hart wurden.

Das Praeputium nicht zurückstreifbar. Der ganze Rand des Praeputiums eingenommen von ziemlich hohen, derben, oberflächlich verhornten, papillären Wucherungen, welche an der Dorsalseite des Penis einen über kirschengroßen Tumor darstellen. Die Wucherungen verdecken völlig die Glans und das Orificium. Aus dem Präputialsack übelriechende serös-eitrige Sekretion.

14., 23. und 28. V. 1921 wurde der erste Bestrahlungsturnus vorgenommen, und zwar je 6 H/3 mmAl. Am 28. VI. sind die ganzen Kondylome etwa um ein Drittel verkleinert. 28.VI. und 5.VII. zweiter Bestrahlungsturnus je 9 H/3 mm Al. 15. IX. zeigt sich eine weitere Verkleinerung der Wucherung. 3. Bestrahlungsturnus am 15. und 22. IX. wieder je 9 H/3 mm Al. Pat. blieb dann der Bestrahlung fern und stellte sich erst wieder am 12. IV. 1922 vor. Die Kondylome an der ventralen Seite des Präputialsaumes völlig geschwunden, der Präputialsaum etwas verdickt, an der dorsalen Seite findet sich eine kleine flache Gruppe von stark verhornten Kondylomen.

Fall VI. K. F., 24 Jahre alt, hatte im Februar durch etwa eine Woche Ausfluß. Seit April bemerkt der Pat. das Auftreten kleiner Wärzchen am Penis, die ziemlich rasch wachsen. Der Ausfluß ist ohne Behandlung geschwunden. Beim Zurückstreifen des Praeputiums sieht man, daß fast die ganze Glans mit Gruppen breit aufsitzender spitzer Kondylome bedeckt ist. Zahlreiche spitze Kondylome auch an der Innenfläche des Praeputiums, besonders im Sulcus coron. Aus dem Präputialsack reichlich seröseitrige Sekretion, zahlreiche oberflächliche Erosionen der Schleimhaut, auch die Kondylome vielfach oberflächlich maceriert (Abb. 3). Aus der Urethra keine Sekretion, Harn klar. 22. VI. und 28. VI. 1921 Röntgenbestrahlung der Glans nach Zurückstreifen des Praeputiums, und zwar je 8 H/3 mm Al. 13. IX. Die Kondylome sind bedeutend kleiner geworden, trocken, nicht mehr in konfluierten Gruppen angeordnet. 13. IX. und 21. IX. neuerliche Röntgenbestrahlung je 9 H/3 mm Al. Am 30. IX. die Wärzchen in flache Excrescenzen umgewandelt. Da Anfang Dezember noch immer flache Wärzchen sichtbar sind, wird am 5. und 12. XII. der dritte Bestrahlungsturnus ausgeführt, die Dosis wieder zweimal 9 H/3 mm Al. Seit Anfang Januar die Kondylome völlig geschwunden, die Schleimhaut trocken, keine abnorme Sekretion. 8. V. 1922 stellt sich der Pat. geheilt vor (Abb. 4).





Abb. 3.



Abb. 4.

Fall VII. T. M., 28 Jahre alt. Pat. akquirierte vor $^{3}/_{4}$ Jahren eine akute Gonorrhöe, seit 6 Monaten kein Ausfluß, keine Behandlung. Seit 3 Monaten im Sulcus coron. ein kleines Wärzchen, das langsam größer wird.

Dorsal im Sulcus coron. eine über linsengroße beetartige Gruppe spitzer Kondylome. Kein Ausfluß, die erste Harnportion enthält einzelne Fäd n, Gonokokken nicht nachweisbar. In der Mitte des Penis ein weiches Infiltrat. 16. IV. 1921 Excochleation der spitzen Kondylome und Lapisierung des Grundes. Ende Juni stellt sich Pat. neuerlich vor. Die excochleierten Kondylome sind rezidiviert, es findet sich jetzt eine etwa hellerstückgroße, $^{1}/_{2}$ cm hohe Gruppe; außerdem am Orificium urethrae mehrere ganz kleine Kondylome.

15. und 22. VIII. 1921. Röntgenbestrahlung, und zwar jedesmal 9 H/4 mm Al. Bei der neuerlichen Vorstellung des Patienten Ende September sind alle Kondylome abgeheilt und bisher (letzte Vorstellung anfangs Mai 1922) nicht rezidiviert.

Frauen.

Fall I. Ch. F., 22 J. alt. Pat. leidet seit längerer Zeit an Fluor. Seit Oktober 1920 bemerkt sie das Auftreten kleiner Wärzchen am Genitale, die in letzter Zeit stark gewuchert sind und stark sezernieren. Trotzdem Pat. mehrmals täglich ausspült, verbreitet sie einen übeln Geruch, der sogar der Umgebung auffällt.

Die Innenfläche der großen, sowie die kleinen Labien zeigen zahlreiche dicht beieinanderstehende, spitze Kondylome, welche sich auch auf die hintere Commissur und den Damm bis zum After ausbreiten. Die Kondylome sind besonders im rückwärtigen Teil sehr hoch, stark maceriert (Abb. 5). In der Vulva und in der Vagina gleichfalls eine Anzahl von Kondylomen. Aus der Harnröhre eitriges Sekret, das Leukocyten, aber keine Gonokokken enthält, aus der Cervix schleimigeitriges Sekret. Schon nach der ersten Bestrahlung am 28. I. 1921 (7 H/3 mm Al.) sind die Kondylome bedeutend kleiner und trockener geworden. Am 7. II. zweite Bestrahlung 10 H/3 mm Al. Da von Anfang März kein weiterer Rückgang zu beobachten ist, wird am 16. und 23. III. der zweite Bestrahlungsturnus vorgenommen, und zwar je 9 H/3 mm Al. Am 2. V. sind die Kondylome fast ganz geschwunden,



es finden sich nur mehr einzelne etwa stecknadelkopfgroße, flache, trockene Wärzchen. Der dritte Bestrahlungsturnus wird am 23. und 30. V. durchgeführt, die Dosis ist die gleiche wie früher. Ende Juni sind die Kondylome restlos geschwunden, Anfangs September die Haare, die gleich nach der ersten Bestrahlung ausgefallen



Abb. 5.



Abb. 6.

sind, vollständig nachgewachsen (Abb. 6). Pat. leidet immer noch an Fluor, doch ist auch dieser nicht mehr so stark. Bei der letzten Nachuntersuchung Anfang Mai 1922 geringgradiger Fluor, Kondylome völlig geschwunden.

Fall II. Č. E., 30 Jahre alt, leidet seit längerer Zeit an Fluor. Seit 3 Monaten bemerkt Pat. Wucherungen ad anum, die in der letzten Zeit stark gewachsen sind.



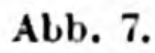


Abb. 7.

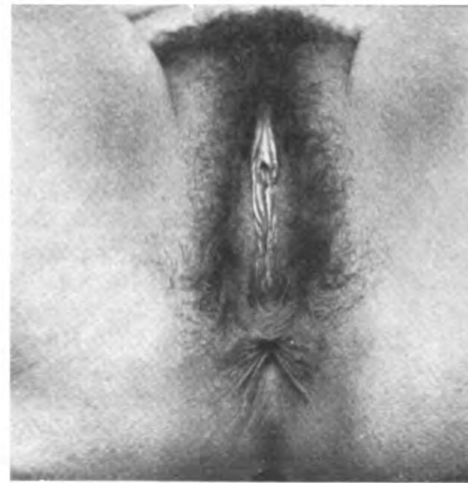


Abb. 8.

Um den Anus findet sich ein Ring ziemlich hoher, spitzer Kondylome, welche die Analöffnung völlig verdecken und in zwei etwa walnußgroßen Gruppen parallel der Rima ani angeordnet sind (Abb. 7). Die Kondylome sind oberflächlich, stark maceriert und verbreiten einen entsetzlichen Geruch, die anliegenden Hautpartien intertriginös. Am Genitale selbst keine Kondylome. Urethral- und Cervicalsekret

enthalten vereinzelt Gonokokken. Nach der ersten Teilbestrahlung am 15. III. 1921 — die Dosis betrug 7 H/3 mm Al. — blieb Pat. einen Monat der Behandlung fern. Inzwischen waren die Kondylome weiter gewuchert und der ganze Tumor erreichte jetzt Orangengröße. Am 16. und 22. IV. wurde die zweite Bestrahlungsserie verabfolgt, und zwar je 9 H/3 mm Al. Auch jetzt kam Pat. nicht zum festgesetzten Termin zur Bestrahlung, sondern erst Anfang Juli. Die Wucherungen sind deutlich kleiner und trockener, sitzen nicht mehr breitbasig auf, sondern sind meist deutlich gestielt. Am 4. und 11. VII. wird Pat. neuerlich mit gleicher Dose bestrahlt. Anfang September findet sich nur mehr eine etwa kirschengroße Gruppe von trockenen Wucherungen. 5. IX. findet die letzte Bestrahlung (wieder 9 H/3 mm Al.) statt, zu weiteren Bestrahlungen ist Pat. nicht mehr erschienen. Als die Frau Anfang Mai 1922 auf wiederholte Aufforderung wieder erschien, waren die Kondylome völlig abgeheilt (Abb. 8) und Pat. gab an, daß dieser Zustand seit etwa 6 Wochen nach der letzten Bestrahlung bestünde. Fluor besteht weiter.

Fall III. D. B., 24 Jahre alt, akquirierte vor einem halben Jahr eine Gonorrhöe, die bisher sehr nachlässig behandelt wurde. Seit 4 Monaten treten am Genitale spitze Wärzchen auf. An der Außenseite des linken großen Labiums sowie an beiden kleinen Labien finden sich einzelstehende und in kleinen Gruppen angeordnete, mehr trockene spitze Kondylome. Am 14. V. 1921 wurde Pat. bestrahlt und zwar mit 18 H/3 mm Al. Pat. kam dann weder zu weiterer Bestrahlung noch zur Behandlung der Gonorrhöe. Als Pat. Ende August von der Polizei eingeliefert wurde, zeigte sich, daß alle Kondylome bis auf minimale Reste verschwunden waren, obwohl der Ausfluß noch weiter bestand.

Fall IV. R. A., 18 Jahre alt. Pat. leidet schon seit einigen Monaten an einem starken Fluor. Seit 3 Monaten bemerkte Pat. das Auftreten von Wärzchen am äußeren Genitale, seit 3 Tagen eine rechtsseitige Bartholinitis.

Das rechte große Labium, stark gerötet und ödematös, enthält einen etwa wallnußgroßen, sehr schmerzhaften Tumor, der deutlich Fluktuation zeigt. An beiden großen Labien finden sich zahlreiche teils einzelnstehende, teils in kleineren und größeren Gruppen angeordnete spitze Kondylome, welche auch die ganze hintere Commissur und den Damm bis zum After einnehmen. Vereinzelte kleine Kondylome auch an den kleinen Labien, sowie in beiden Genitocruralfalten.

8. IX. 1921 erste Röntgenbestrahlung — 9 H/3 mm Al. Schon am Tage nach der Bestrahlung hat die Schmerzhaftigkeit der Bartholinischen Drüsen fast ganz nachgelassen. Bei der zweiten Bestrahlung, eine Woche nachher, sind die Kondylome schon deutlich kleiner, die Entzündung der Drüse bis auf kleine Reste geschwunden. Zur weiteren Bestrahlung ist Patientin nicht mehr erschienen, sondern stellte sich erst 3 Monate später wieder vor. An den Labien und am Damm die Kondylome geschwunden. Nur in den Genitocruralfalten finden sich an ihrer Stelle kleine trockene Wärzchen.

Fall V. G. L., 35 Jahre alt, leidet seit 10 Jahren an intensivem Juckreiz am Genitale. Seit 1913 bemerkte Pat. flache Erhebungen an der linken großen Schamlippe, die sich allmählich weiter ausbreiteten. Niemals bestand ein wesentlicher Fluor. Die kleinen Labien ödematös, vielfach gewulstet und verdickt, hängen schürzenartig vor und zeigen an der Oberfläche teils circumscripte Substanzverluste, teils kleine, weiße, unregelmäßige Epithelverdickungen. Die gleiche Veränderung bietet die Innenfläche der großen Labien. An der Außenseite des linken großen Labiums finden sich zahlreiche, dicht gestellte, papilläre Excrescenzen, welche in der linken Genitocruralfalte in eine ziemlich große, beetartige Gruppe von papillomatösem Aufbau übergehen, die sich von hier auch auf den anliegenden Teil des linken Oberschenkels erstreckt. Ähnliche Wucherungen, wenn auch in geringerem Grade, zeigt das rechte große Labium. Auch hier findet sich eine vom Labium



auf die Genitocruralfalte übergreifende Gruppe papillärer Excrescenzen und zwei gleiche an den Berührungsflächen beider Nates, die auf den Damm bzw. bis an den Anus sich erstrecken (Abb. 9). An den Kontaktflächen das Epithel stellenweise maceriert, Maceration und teilweiser Verlust des Oberflächenepithels auch am Introitus vaginae. Nach der ersten Röntgenbestrahlung am 20. IX. 1921 (9 H/3 mm Al.) ist ein deutliches Nachlassen des Juckreizes und ein Einsinken der Wucherungen zu bemerken. Am 27. IX. Bestrahlung mit gleicher Dosis (9 H/3 mm Al.). 9. XI. sind in der rechten Genitocruralfalte die Papillome völlig geschwunden, links haben sie sich auf einen kleinerenHerd beschränkt. Am 9. und 16. XI. fand der 2. Bestrahlungsturnus statt, und zwar gaben wir wieder je 9 H/3 mm Al. Pat. kam dann aus äußeren Gründen nicht weiter zur Bestrahlung. Anfangs Mai sind die Wucherungen völlig geschwunden (Abb. 10). Der Juckreiz, der nach den ersten Bestrahlungen gleichfalls geschwunden war, hat sich wieder



Abb. 9.



Abb. 10.

seit einem Monat eingestellt. Die kleinen Labien, noch immer schürzenförmig und ödematös, zeigen ebenso wie die Innenfläche der großen deutliche Epithelverdickungen und kleine oberflächliche Erosionen, ebenso der Introitus vaginae.

Von den 7 Männern, welche mit spitzen Kondylomen zur Röntgenbestrahlung kamen, sind 5 restlos geheilt und rezidivfrei. In einem Fall (II) kam es nach einer einzigen Bestrahlungsserie zu einer weitgehenden Besserung, so daß wir wohl annehmen können, daß auch dieser Fall bei Fortsetzung der Behandlung geheilt wäre. Die geringste Beeinflussung zeigte der Fall V, bei dem wohl auch, allerdings erst nach 3 Bestrahlungsserien, eine deutliche Besserung zu verzeichnen war. Wir haben aber hier die Behandlung abgebrochen, weil wir fürchteten, durch häufigere Bestrahlungen den Patienten zu schädigen. Wie aus unseren Krankengeschichten zu entnehmen ist, zeigten junge turgescente Wucherungen mit starker Wachstumstendenz auch dann, wenn es sich

nicht um große Tumoren handelte, die größte Radiosensibilität, was ja auch nach dem histologischen Aufbau dieser Kondylome (reichliche Gefäße und zahlreiche Mitosen) erklärlich ist. So genügte im Falle IV bei zahlreichen kleinen Kondylomen in der Fossa navicularis und im obersten Teile der Harnröhre, sowie im Falle VII, bei dem es sich um ein Rezidiv an der Glans und um junge Kondylome in der Fossa navicularis gehandelt hat, schon ein einziger Bestrahlungsturnus, um die Wucherungen zum Schwinden zu bringen, ebenso wie in unserem zweiten Falle schon nach einer Bestrahlungsserie ein starker Rückgang zu verzeichnen war. Relativ am ungünstigsten verhielten sich die Fälle III und V. Hier waren es einerseits ziemlich kleine, aber trockene, mehr warzenartige Kondylome, welche trotz der geringen Ausdehnung 2 Bestrahlungsserien zur Heilung erforderten, andererseits große, aber stark verhornte Gebilde, welche auch nach 3 Bestrahlungen nicht völlig zum Schwinden gebracht wurden. Im 1. und im 6. Fall war es wohl die Verteilung der Wucherungen über die ganze Glans und die Innenfläche des Präpatiums, welche mehrfache Bestrahlung von verschiedenen Punkten erforderte, da hier nicht damit gerechnet werden konnte, daß mit einer Bestrahlung alle Wucherungen gleichmäßig getroffen werden. Besonders betonen möchten wir schließlich noch die völlige Heilung im 1. und 4. Falle, weil wir es hier mit Wucherungen in der Harnröhre selbst, wenn auch nur in ihren vorderen Teilen, zu tun haben, die wir wohl im 1. Falle wegen der Unmöglichkeit, den Patienten zu urethroskopieren, aus den Harnbeschwerden und aus der starken Wucherung in der Fossa navicularis nur mit Wahrscheinlichkeit diagnostizierten, während wir im anderen Falle das Schwinden dieser urethroskopisch festgestellten Excrescenzen direkt verfolgen konnten.

Bei allen Frauen mit spitzen Kondylomen, die in dem oben angeführten Zeitraum mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, konnten wir völlige Heilung erzielen. Es handelte sich hierbei 2 mal um Frauen mit ausgedehnten Wucherungen spitzer Kondylome am äußeren Genitale, in einem Fall saßen sie nur in der Umgebung des Anus und bei einer Patientin waren nur einzelstehende Wucherungen am Genitale zu verzeichnen. Der 5. Fall schließlich betraf eine Patientin mit Kraurosis vulvae, welche daneben ausgedehnte papillomatöse Wucherungen zeigte. In einem Fall bestanden neben den Wucherungen am äußeren Genitale auch zahlreiche kleine Kondylome in der Vagina, die sich gleichfalls völlig zurückgebildet haben. In allen Fällen kam es entsprechend der verabfolgten Röntgendosis zur Epilation der Schamhaare, die aber immer vollständig nachgewachsen sind. Niemals waren irgendwelche Menstruationsstörungen zu verzeichnen. Die Heilung erfolgte in 2 Fällen schon nach einem Bestrahlungszyklus, in den 3 anderen Fällen waren 3 Bestrahlungsserien notwendig. Es muß aber betont



werden, daß schon nach der ersten Bestrahlung die unangenehmsten Krankheitssymptome, vor allem das Nässen und damit auch der penetrante Geruch beseitigt waren. Erwähnen möchten wir noch, daß im 2. und 4. Fall überhaupt keine Behandlung des ursprünglichen Leidens, das zur Wucherung der Kondylome geführt hat, stattfand, daß also hier das Verschwinden der Kondylome gewiß nicht auf eine Beseitigung der Grundursache zurückzuführen ist, ebensowenig wie im 5. Fall, wo wir durch die Röntgenbestrahlung neben der Beseitigung der Kondylome wohl eine Verminderung des die Kraurosis vulvae begleitenden Juckreizes, aber bisher wenigstens keine wesentliche Besserung der Kraurosis selbst erzielt haben.

Unsere Krankengeschichten zeigen, daß die *Radiotherapie ein souveränes Mittel zur Behandlung der spitzen Kondylome* darstellt. Es gelingt hierbei nicht nur große, rasch wachsende Tumoren, wie sie ja hauptsächlich bei Frauen vorkommen und wie dies schon *Winter*, *Stein* und *Matt* gezeigt haben, restlos zu beseitigen, sondern es sind auch kleine, einzelstehende Formen sehr gut beeinflußbar und auch die trockenen, zur Verhornung neigenden Wucherungen. Den größten Wert möchten wir aber der Feststellung beilegen, daß wir durch die Radiotherapie nicht nur die oberflächlich gelegenen Wucherungen beeinflussen können, sondern auch Wucherungen der Harnröhre und Vagina. Dabei ist die Bestrahlung, abgesehen von dem vorübergehenden Haarausfall, mit keiner Schädigung oder Gefahr für die Patienten verbunden. Allerdings müssen wir mit einer ziemlich hohen, knapp unter der Erythemgrenze stehenden Dosis arbeiten. Das hat uns vor allem ein Fall gezeigt, der nach einer Teilbestrahlung (die verabfolgte Dosis betrug 7 H/3 mm Al.) zunächst nicht weiter zur Behandlung kam und bei dem wir ein stärkeres Wachstum der Kondylome feststellen konnten.

Bei keinem der bestrahlten Fälle konnten wir ein Rezidiv beobachten, was uns der wichtigste Vorteil gegenüber der operativen Behandlung zu sein scheint. Dieser Umstand wiegt wohl auch den größten Nachteil der Methode, die relativ lange Zeitdauer, die bis zur völligen Heilung notwendig ist, auf. Wenn wir also bedenken, daß wir es bei der Radiotherapie mit einer Behandlung zu tun haben, die völlig schmerzlos, ohne jede Verstümmelung zur Heilung der spitzen Kondylome führt, und noch berücksichtigen, daß die sonst häufigen Rezidive hier gar nicht oder nur sehr selten vorkommen, so werden wir uns *F. M. Meyer* anschließen, der sie als die Methode der Wahl bezeichnet. Wenn wir nun, vor allem wegen der heute ziemlich hohen Kosten, auch nicht jeden Fall von Condylomata accuminata mit Röntgenstrahlen behandeln wollen und können, so müssen wir diese Methode nicht nur zur Behandlung der großen tumorartigen Wucherungen bei



Frauen, sondern auch für die erfahrungsgemäß meist rezidivierenden Kondylome, die breitbasig der Glans penis aufsitzen und für die nicht oberflächlich gelegenen und daher schwer zugänglichen Formen empfehlen. Schließlich wären alle jene Fälle unbedingt der Bestrahlung zuzuführen, bei denen es nach operativer Beseitigung zu einem Rezidiv gekommen ist.

Literatur.

Winter, F., Über die Behandlung der spitzen Kondylome mit Röntgenstrahlen. Strahlentherapie **10**. 1920. — *Matt*, Weitere Erfahrungen über die Röntgenbehandlung spitzer Kondylome. Münch. med. Wochenschr. 1921, H. 22. — *Stein, R. O.*, Röntgenbehandlung der spitzen Kondylome. Gesellsch. d. Ärzte in Wien 29. IV. 1921. Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 19. — *Derselbe*, Zur Röntgenbehandlung spitzer Kondylome. Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 26. — *Meyer, F. M.*, Über den Einfluß der Röntgen- und Quarzlichtstrahlen auf einige Erkrankungen der Sexualorgane. Zeitschr. f. Urol. **15**, H. 7. 1921.



Bemerkung zu der Arbeit: „Über eine kleinpustulöse vegetierende Dermatose“ von Friedrich Fischl, in Bd. 139, S. 154 ff. ds. Zeitschr.

Von

Prof. Dr. R. **Frühwald**, Chemnitz.

(Eingegangen am 16. September 1922).

Unter diesem Titel berichtet *Fischl* über den Endausgang eines früher von *Lier* und *Königstein* demonstrierten Falles, dessen Stellung umstritten ist. Ich beabsichtige nicht, mich mit *Fischl* darüber auseinanderzusetzen, da ich meine Stellung in meiner Monographie über „Pemphigus vegetans“ präzisiert habe. Ich muß mich aber entschieden gegen die Art wenden, in der sich *Fischl* über die Gründe, die ich hierfür anführte, hinwegsetzt. Er schreibt (S. 170, Zeile 6 v. u.): „*Frühwald* . . hat hierfür Gründe angeführt, die . . . nicht als stichhaltig angesehen werden. Es sind keine Beweisgründe wissenschaftlicher Art, die er anführt, denn er motiviert seine Meinung derart, daß er sagt, wenn *Hallopeau*, welcher zuerst eine Erkrankung sui generis vor sich zu haben glaubte, erst später sich zu der Erkenntnis durchgerungen hat, daß die von ihm beobachteten Fälle doch zum Pemphigus vegetans gehören, so müsse man daran glauben. Auch das zweite ins Treffen geführte Argument, *Kaposi* habe am Kongreß die Fälle sogleich als dem Pemphigus ähnlich bezeichnet, kann nicht als stichhaltig angesehen werden.“

Durch diese Darstellung wird bei dem unbefangenen Leser der Eindruck erweckt, daß ich für meine Ansicht über die Identität von Pyodermite végétante und Pemphigus vegetans nichts weiter anzuführen gewußt hätte, als die Glaubwürdigkeit von *Hallopeau* und *Kaposi*. *Das widerspricht vollständig den Tatsachen*. Wohl habe ich die beiden Momente als Stütze für meine persönliche Ansicht angeführt, habe aber selbst (l. c. S. 361, Zeile 17 v. o.) erklärt, daß sie „als wissenschaftliche Beweismittel unzulässig“ sind. Es hätte also des Tadels von seiten *Fischls* nicht bedurft. Abgesehen davon habe ich aber eingehend versucht, auf fünf Seiten (l. c. S. 362—366) die *objektiven* Gründe anzuführen, die mich zur Identifizierung der Pyodermite végétante mit dem Pemphigus vegetans veranlaßt haben. *Davon sagt Fischl kein Wort*. Er hätte sich erst mit diesen Argumentationen auseinandersetzen müssen, bevor er mir den Vorwurf der Unwissenschaftlichkeit macht.



Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Professor Frühwald.

Von
Dr. Friedrich Fischl.

(Eingegangen am 21. September 1922).

Es ist mir nicht eingefallen, die großen Verdienste, die sich *Frühwald* durch seine monographische Darstellung der Klinik, Histologie und Bakteriologie des Pemphigus vegetans und der Differentialdiagnose der in Betracht kommenden Erkrankungen erworben hat, herabsetzen zu wollen; im Gegenteil, sie wurden ausdrücklich in dem Passus „die großen Verdienste, die sich der genannte Autor um die Zusammenfassung unserer Kenntnisse über den Pemphigus vegetans und seine Differentialdiagnose erworben hat" (S. 170, Zeile 4 v. u.) hervorgehoben. Es lag auch gewiß nicht in meiner Absicht, die Gründe, die er selbst als unwissenschaftlich und rein gefühlsmäßig bezeichnet, als die *einzigen* anzuführen, die ihn zu der Meinung, daß die ursprünglich von *Hallopeau* als Pyodermite végétante aufgefaßte Erkrankung doch unter das Krankheitsbild des Pemphigus vegetans einzureihen wäre, geführt haben. Mit diesen Gründen habe ich mich jedoch, ohne jedesmal den Namen des betr. Autors zu nennen, im Verlaufe meiner Arbeit (von S. 169 bis Schluß) auseinandergesetzt, und glaube da auf alle von *Frühwald* angegebenen Momente eingegangen zu sein. Ich wiederhole hier ausdrücklich, daß ich nur jene Gründe als nicht wissenschaftlich bezeichne, die der Autor selbst als solche beurteilt.



(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Zur Genese der tuberkulösen Riesenzellen.

Von
Prof. C. Kreibich.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 28. September 1922.)

Über die feinere Struktur der Riesenzellen liegen zwei größere Arbeiten vor. *Wakabayashi* kommt zu folgenden Schlüssen: „1. Die von *Weigert* aufgestellte Hypothese über Zentralnekrose und Kernwucherung der tuberkulösen Riesenzelle besteht nicht zu Recht. 2. Die Mehrkernigkeit der tuberkulösen Riesenzelle entsteht nicht durch Konglutination der Zellen, sondern durch irgendeinen Kernteilungsvorgang; nach meiner Ansicht höchstwahrscheinlich durch die *Fragmentierung*; dabei spielen die Zentralkörperchen eine große Rolle." Ähnliche Ansichten äußert derselbe Autor in einer zweiten Arbeit. In der zweiten größeren Arbeit von G. *Herxheimer* und *W. Roth* kommen die Autoren zu dem Schluß, daß Mitosen in Riesenzellen nie gefunden werden, sondern daß *amitotische Kernteilung* anzunehmen ist; daß sich schon in den Epitheloidzellen Zentralkörperchen mit einer besonders großen Sphäre im Zentrum der Zellen finden und infolgedessen die bis zur Ausbildung der eigentlichen Riesenzelle sich mehrenden Kerne an den Rand drücken."

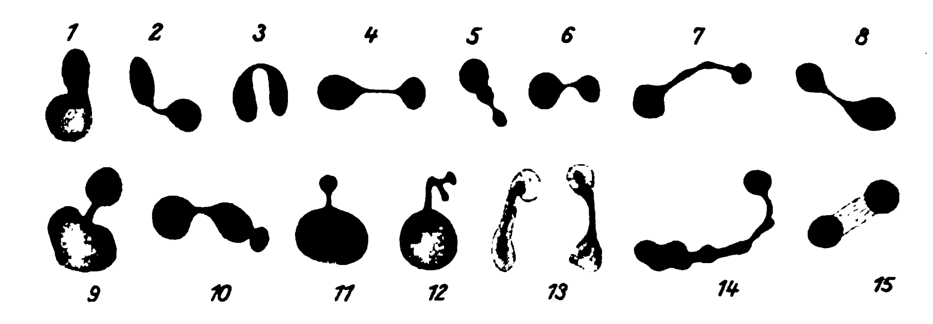
Beide Autoren nehmen also an, daß die Teilung amitotisch erfolgt, scheinen aber nach der oben zitierten Äußerung die Amitose nicht direkt gesehen zu haben, wenn man von den biskuitförmigen Kernen absieht, die *Herxheimer* und *Roth* in ihrer ausführlichen Arbeit erwähnen.

Die Biskuitform sieht man tatsächlich häufig, aber sie allein läßt den amitotischen Vorgang zu wenig deutlich erkennen, und andere Kernteilungsbilder, welche Amitose sicherer beweisen sind in der Riesenzelle seltener. Außerhalb der Riesenzelle ist die Amitose in den der Nekrose angrenzenden Teilen des Tuberkels manchmal so reichlich, daß dadurch das histologische Bild beeinflußt wird. Man sieht gegen die ungefärbte Nekrose ungemein lange Kerne hinziehen, welche Keulen-, Hantel-, Fadenform aufweisen. Sie verlaufen radiär zur Nekrose, einzeln verfolgt zeigen sie oft eine erstaunliche Länge und die



bizarrsten Formen. Die Amitose beschränkt sich nicht auf die Leukocyten, sondern betrifft auch die Fibroblasten und ihre Abkömmlinge die epitheloiden Zellen. Die Kerne sind noch gut gefärbt, verfallen aber später der Nekrose, was aus ihren ungefärbten Schatten hervorgeht. Ab und zu findet man eine Hauttuberkulose, bei welcher die Nekrose nur in zartem Detritus angedeutet ist, und sämtliche Epitheloidzellen nicht die übliche polygonale Form besitzen, sondern lang gestreckt, spindelig im Kern und Protoplasma sind. Wir sahen diese Spindelzellentuberkel einmal besonders deutlich ausgeprägt in einem Fall von knotenförmiger Tuberkulose, für die auch die Diagnose *Sarcoid Boeck* angebracht gewesen wäre.

Man bezieht seit langem die Amitose auf die Schädigung des Gewebes und diese Auffassung findet ihre Bestätigung in den Zellveränderungen, welche auftreten, wenn man frische Rindercornea auf Agar 12—24 Stunden im Thermostaten hält. Ich habe diese Zellver-



änderungen im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 120 abgebildet. Schon nach 12 Stunden nehmen die basalen Zellen des Corneaepithels die langgestreckte Form in Kern und Protoplasma an, sie werden spindelig, ähnlich wie oben bei Tuberkulose. Die ausgeschnittene lebenswarme Cornea ist einem geschädigten Gewebe vergleichbar, in welchem die Zellen sich evtl. noch einmal amitotisch teilen können, oder eigenartige Knospungen hervorbringen. Unter dem Einfluß des Erregers kommt es im Tuberkel zu einer Schädigung des Gewebes, die zur Nekrose oder Nekrobiose führt. Nekrobiose findet man an der Grenze der Nekrose und hier besteht gerade jener Grad von Gewebsschädigung, der zur Amitose der Zellen führt. Daß der Vergleich zwischen Tuberkel und bebrüteter Cornea zutrifft, geht aus den gleichen amitotischen Kernbildern bei beiden hervor. Es war mir bei Untersuchung der Cornea klar geworden, daß die Amitose sehr rasch, ich möchte sagen explosionsartig erfolgt. Bei reichem Kerngehalt kommt es unter dem Einfluß der Thermostatenwärme zu einer derartigen Spannung, daß plötzlich größere oder kleinere Mengen in einen zweiten Kern übergepreßt werden. Methylgrünpyroninfärbung zeigt, daß zentral Nucleolin, peripher

Nuclein übergeht. Kleine Mengen sitzen als runde oder spindelige Knospen dem alten Kern auf, größere Mengen laufen in den zweiten fast gleichgroßen Kern über und bei der Cornea gelingt es natürlich leicht, das Verbindungsstück, das oft lang fadenförmig ist, und auch Nuclein und Nucleolin enthält zur Fixation zu bringen. Dadurch entstehen Hantelformen, mit einer fadenartigen Verbindung der beiden Kernkugeln. Solche Bilder machen erst die Amitose anschaulich und nach ihnen war im Tuberkel zu suchen. Daß derartige Kerne außerhalb der Riesenzelle in Tuberkeln gefunden werden können, wurde bereits erwähnt. Nach längerem Suchen fanden wir ein geeignetes Objekt, wo auch in der Riesenzelle selbst diese Bilder getroffen wurden. Das Objekt waren tuberkulöse Lymphdrüsen des Halses, die lebenswarm in Müllerformol fixiert wurden. Drüsen, in welchen die Infektion mit dem Tuberkelbacillus erst vor kurzer Zeit erfolgte, zeigten die Bilder nicht, sie wiesen aber auch keine Nekrose auf. Größere Drüsen zeigten mikroskopische Herde von Nekrose und in der Begrenzung fanden sich Riesenzellen mit amitotischen Kernbildern. Ich gebe in der folgenden Skizze solche Bilder wieder. (Abb. 1—12.)

Es wurde streng darauf geachtet, daß die geteilten Kerne in Form, Aussehen und Bau mit den übrigen Kernen der Riesenzelle übereinstimmten, daß sie nicht in Vacuolen, Einbuchtungen lagen, kein eigenes umgrenztes Protoplasma aufwiesen, somit nicht Kerne in die Riesenzelle eingeschlossener Leukocyten waren. Neben diesen deutlichen Formen amitotisch geteilter Kerne oder Kernsprossen (9, 11, 12), sieht man manchmal Bilder, welche die bereits abgelaufene Teilung mit Sicherheit vermuten lassen. Es ziehen feinste Linien im Protoplasma von einem Kern zum anderen und zeigen den Weg, auf welchem die Teilung erfolgte. (Abb. 15.)

Abb. 10 zeigt eine Dreiteilung, wobei die Kerne an der Peripherie der Riesenzelle lagen und die Längsachse mit der Randbegrenzung der Zelle parallel lief.

Abb. 13 und 14 gibt amitotisch geteilte Kerne von fixen Zellen außerhalb der Riesenzelle wieder, wobei speziell der Kern in Abb. 14 durch seine Länge auffällt, und mit ähnlichen in der Cornea übereinstimmt. Es fanden sich auch Bilder, die für eine Verschmelzung von Zellen sprachen, was aber über den Gegenstand der Untersuchung hinausgeht.

Zusammenfassung: Die Kernvermehrung in der tuberkulösen Riesenzelle erfolgt durch amitotische Teilung.



(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Prurigo bei aleukämischer Lymphadenose.

Von

Prof. C. Kreibich.

(Eingegangen am 28. September 1922.)

M. Johann, 63 Jahre alt. Seit November 1919 Jucken auf der Rückseite der Unterschenkel, nach Kratzen kleine „Hautbläschen"; später Jucken an der Rückseite der Oberschenkel, Fußrücken, Fußsohle, Vorderseite der Unter- und Oberschenkel. Inzwischen Wachstum der Drüsen in der Leistengegend, Hals, Achselhöhle; Drüse in der rechten Achsel angeblich schon längere Zeit vorher vergrößert, einmal vereitert. Auch in der Leistengegend waren kleine Drüsen schon vor dem Jucken, desgleichen am Hals. Das Jucken setzte mit dem Größerwerden der Drüsen ein. Seit einem Jahr universelles Jucken mit Ausnahme des Gesichts. Derzeit sind Rückseite der unteren Extremitäten, Kreuz- und Nackengegend, Beugeflächen der Arme Ort des stärksten Juckreizes.

Status präsens. Mittelgroß, mager doch nicht kachektisch. Beiderseits am Halse von den Ohren bis zur Clavicula, erbsen- bis pflaumengroße zu Paketen und Strängen angeordnete Drüsen von normaler Drüsenkonsistenz, von Haut und Unterlage, jedoch nicht immer voneinander verschieblich, indolent. In beiden Achselhöhlen Drüsenpakete von Hühnereigröße. In beiden Leistengegenden, über der Symphyse, an der Innenseite der Oberschenkel von der Leistenbeuge bis 15 cm nach abwärts sich erstreckend die Haut stark vorwölbende große Drüsenpakete. Eine taubeneigroße Drüse mitten über der Symphyse.

Am ganzen Körper mit Ausnahme des Kopfes und der Hände zahlreiche größere und kleinere rundliche weiße Narben mit pigmentierten Höfen. Dazwischen zahlreiche entzündlich rote Knötchen, in der Mitte zerkratzt und mit einer hämorrhagischen Serumborke bedeckt. Die Knötchen gehen aus papulösen urticariellen Effloreszenzen hervor, manche sekundär infiziert, frische Knötchen selten zu sehen, sonst alle Übergänge vom zerkratzten Knötchen bis zur Narbe. Haut etwas dunkler pigmentiert, Lichenifikation nur gering ausgeprägt. Außer diesen vergänglichen Knötchen nirgends persistierende tumorartige Knötchen oder Infiltrate. Lungen, Herz, Abdomen, Nerven, Urin o. B., Linke Tonsille stark, rechte mäßig vergrößert, der ganze Waldeyersche Rachenring (Gaumen und Rachentonsille, Halsseitenstränge, Zungentonsille) deutlich hyperplastisch, bläulich rot, derb. Hilus besonders rechts etwas vermehrt, rechts angedeutete Bogenform.

Blut: W = 15470, N = 64%, Ly = 25%, Eos = 0,3%, Mo = 9,3%.

Histologie einer Halslymphdrüse. Zarte Kapsel, keine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Normale Zeichnung verwischt. Die Lymphdrüse besteht der Masse nach aus kleinen Lymphocyten, ganz vereinzelte Übergänge in Plasmazellen. Nirgends Zeichen eines granulomatösen Prozesses, keine epitheloidartigen-keine Riesenzellen, nirgends Nekrose. Es handelt sich danach um einen einfach



hyperplastischen Prozeß. Die Hautveränderungen sind banale urticariell-entzündliche Prozesse.

Decursus und Therapie: Röntgenbehandlung der Lymphdrüsen. Innerhalb einer Woche Hals rechts 45 F (F = Fürstenau, 150 Fürstenau = Erythemdosis). Hals links 45 F, Achsel rechts und links je 45 F, Leistengegend links 50 F, rechts 95 F, Mliz 30 F.

Sehr bald nach der Röntgenbehandlung Nachlassen des Juckreizes. Keine neuen urticariellen Effloreszenzen mehr, rasche Verkleinerung der Lymphdrüsen, so daß nach weiteren 2 Wochen Pat. die Klinik verläßt. Drüsen stark verkleinert, Haut glatt, ohne Exkoriationen und Juckreiz. Blut nach der letzten Röntgendosis W = 8780, N = 68%, Ly = 13%, Eos = 6,7%, Mo = 9,7%.

Aus dieser Krankengeschichte ergibt sich das Bild einer *atypischen Prurigo bei einer aleukämischen Lymphadenose*. Es ist zu motivieren, daß diese Diagnose bereits vor der anatomischen Untersuchung klinisch gestellt werden konnte. Gegen Lymphogranulom sprach die gleichmäßige Schwellung aller palpablen Lymphdrüsen, größere Schwellung der inguinalen als der Halsdrüsen, Rachenring, weiche Konsistenz trotz jahrelangen Bestandes. Gegen lypmhatische Leukämie und Pseudoleukämie sprach mit großer Wahrscheinlichkeit die vorhandene Prurigo, die an eigenen Fällen bisher nicht beobachtet wurde. Blut- und Lymphdrüsenuntersuchung bestätigte die Vermutung. Das Verhältnis dieses seltenen Falles zur Literatur bedarf einer etwas ausführlichen Erörterung.

Seit man gelernt hat Lymphadenosen von Lymphogranulom zu unterscheiden, ist es notwendig, die dabei vorkommenden Hauterkrankungen nach ihrer Art, nach der Häufigkeit ihres Vorkommens genauer zu unterscheiden, weil evt. die Hauterkrankung einen Schluß auf den Drüsenprozeß gestattet. Da manche beschriebenen Fälle aus einer Zeit stammen, wo Granulom und Adenose nicht unterschieden wurden, so besteht in der Literatur die Meinung, daß Prurigo bei lymphatischer Leukämie und Pseudoleukämie ein häufiges Ereignis sei. Im Gegensatz habe ich früher (D. d. G. Frankfurt) zu zeigen versucht, daß besonders das Lymphogranulom zu Prurigo führt. Der Beweis ist nach früheren Fällen nicht exakt zu erbringen, weil sie vielfach nicht vollständig beschrieben sind. Zu einer brauchbaren Beschreibung gehört heute neben der Klinik die histologische Untersuchung einer Drüse, der Blutbefund, die Untersuchung der Hauteffloreszenzen, und evtl. die Beeinflussung der Hauterscheinungen von der Drüse aus (Röntgenbehandlung der Drüse). Trotz dieser Mängel lassen sich beschriebene Fälle von Prurigo, Pruritus auf Lymphogranulom beziehen, von welchen manche auf Pseudoleukämie bezogen wurden. Es gehören hierher die Fälle *E. Wagner*, *Pulay*, *Dubreuilh*, *Max Josef*, *Blaschko*, *Pinkus*, *Kreibich*, *Kaposi*, *Hecht*, womit natürlich die Zahl der Beobachtungen nicht erschöpft ist. Das Bild ist ziemlich typisch. Meist männliche Patienten, vorwiegend mit harter Schwellung



der Hals- und Achsellymphdrüsen, atypische Prurigo ohne besondere Licheninfikation, auch ausgebreiteter oder universeller Pruritus mit Licheninfikation, Leukocytose, in der Drüse das Bild des Lymphogranulom — Sternberg. — Ist der Lymphdrüsenprozeß charakteristisch, dann werden wohl auch Fälle mit abweichendem Blutbefund (Eosinophylie, evtl. Lymphocytose) hierher zu rechnen sein.

Während beim Granulom Prurigo prävaliert, herrschen bei der lymphatischen Leukämie, bei Lymphadenose mit leukämischem Blutbefund, die lymphatischen Tumoren, umschriebene und diffuse lymphatische Infiltrationen vor. Sie finden sich in *Paltaufs* ausgezeichneter Darstellung zusammengestellt: (Mracek Handbuch 4). Seither ist die Zahl dieser Beobachtung gestiegen, und es sind wahrscheinlich auch nicht mehr alle Fälle beschrieben worden. Manchmal sind die Hauterscheinungen geringfügig, wie eine eigene Beobachtung aus der letzten Zeit zeigte. In diesem Falle waren nur beide Ohrläppchen infiltriert; die nicht entzündliche Beschaffenheit, Farbe und eigenartige Konsistenz veranlaßte die Blutuntersuchung, die lymphatische Leukämie ergab. Ähnliches gilt von der Pseudoleukämie, von Lymphadenose mit sublymphatischen Blutbefund. Doch soll damit nicht behauptet werden, daß sich bei Leukämie und Pseudoleukämie keine Leukämide finden. — Ich selbst habe einen Fall von lymphatischer Leukämie beschrieben, bei welchem sich Urticaria, Urticaria vesiculosa (Strophulus), Erytheme mit Schuppung usw. fanden. Es soll nur das seltene Vorkommen jenes typischen Krankheitsbildes betont werden, welches man als atypische Prurigo bezeichnet, das viel eher auf Lymphogranulom, evtl. Lymphosarcom hinweist. Noch seltener ist wohl Prurigo bei aleukämischer Lymphadenose, was sich mit der Seltenheit der letzteren deckt.

Einen vollkommen identischen Fall konnte ich in der Zusammenstellung von *Jordan* „Hautveränderungen bei Pseudoleukämie" nicht finden, wobei die Identifizierung wohl meist durch den fehlenden Drüsenbefund oder durch ungenaue Beschreibung der Hautveränderungen erschwert ist. Ähnliche Züge weisen auf: *Westphal* Fall 11; die Hautveränderungen dürften Prurigo gewesen sein, die Lymphdrüsenerkrankung spricht aber wegen Aggressivität gegen reine hyperplastische Adenose. Bei Fall 13 handelt es sich um Prurigo, doch ist wegen der vorwiegenden Schwellung der axillaren, cervicalen, submaxillaren Drüsen und Härte der Drüsen Granulom nicht sicher auszuschließen. Sieht man Ekzem und Prurigo als gleichwertige toxische Hauterkrankung an, so hat der Fall 18 die größte Ähnlichkeit mit obigen. Hier dürfte es sich um Lymphadenose gehandelt haben, davon in Abhängigkeit ein ausgedehntes Ekzem, dessen Intensität mit der Drüsenschwellung schwankt. Blutbefund war in allen diesen Fällen normal. Im Falle *Jordan* — aleukämische Lymphadenose — bestand nicht Prurigo,



sondern lymphämische Flecke und Infiltrate; im Fall *Max Josef* bestanden ebenfalls harte Platten, daneben aber auch Jucken, welch letzteres als toxisch anzusehen wäre. Bei den Fällen *Kaposi*, *Gerschin*, *Buschke* (Demonstrationen) fehlt die Anatomie der Drüse; da die Schwellung der Drüsen nicht universell war, so ist wohl Granulom nicht auszuschließen.

Sehr deutlich geht aus obiger Beobachtung die Abhängigkeit der Prurigo von der Lymphdrüsenerkrankung hervor, insofern nach Röntgenbehandlung der Drüsen die Prurigo verschwand. Die Röntgenbehandlung entspricht hier der Exstirpation des Drüsentumors im Falle *Blaschkos*, wo ebenfalls die Prurigo verschwand, aber mit Rezidiv des Tumors wieder auftrat. Die allgemeine Ansicht ist heute, daß aus der Drüse irgendwelche Substanzen zur Resorption gelangen, welche zur toxisch bedingten Prurigo führen. *Pulay* gibt der toxischen Ursache eine andere Deutung. Er fand in einem Falle von Lymphogranulom sehr hohe Harnsäurewerte im Blut (14 . 74) und führt die Prurigo auf die Harnsäurevermehrung im Blut zurück, die offenbar durch den Lymphdrüsenprozeß ausgelöst wird. Er beruft sich in dieser Richtung auf die Harnsäurevermehrung im Blut, die er bei Prurigo, Pruritus, juckenden Ekzemen gefunden hat. Leider konnte wegen Räumung der Klinik der Fall in der Richtung nicht untersucht werden, ob Vermehrung der Bluthamsäure ein regelmäßiges Symptom auch der Prurigo lymphatica ist. Im Falle eines Rezidivs soll diese Untersuchung nachgetragen werden.



(Aus der dermatologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg. [Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. *C. Bruhns*].)

Beiträge zur Beurteilung des Wertes der Dermatoskopie[1]).

Von

Dr. **Hans Dittrich,**
Assistenzarzt.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. September 1922.)

Von den Untersuchern, die hauptsächlich zum Studium des Capillarbildes vom Gesichtspunkte des Internisten aus die Dermatoskopie anwendeten (*Otfried Müller* und seine Schüler, *E. Weiss*, *Hanfland* u. a., ferner *Schur* u. a.) ist wiederholt auf die Wichtigkeit dieser Methode für das Gebiet der Dermatologie hingewiesen worden. Zweifellos liegt auch der Gedanke nahe, zu prüfen, ob sich in unserem Fach nicht praktische Ergebnisse mit diesem Verfahren hinsichtlich der Diagnostik und des histologischen Bildes gewinnen lassen, und so haben sich mehrere Fachdermatologen dieser Methode angenommen. Auch bei uns im Charlottenburger Krankenhause werden auf Anregung und unter ständiger Leitung von Prof. *Bruhns* seit 1918 bei den verschiedensten Erkrankungen der Haut- und ihrer Anhangsgebilde dermatoskopische Untersuchungen ausgeführt; besonders, nachdem *Weiss* und *Hanfland* ihre Resultate der Untersuchungen von Hautexanthemen veröffentlicht hatten, nach denen die Beobachtungen von Typhus- und Fleckfieberroseole, sowie des Scharlachs- und Masernexanthems gut differenzierte Bilder ergeben sollten.

Von Dermatologen liegen auf dem Gebiete der Hautmikroskopie Veröffentlichungen und Arbeiten vor von *Saphier* (Wien und München), *Kumer* (Wien) und *Hess* (Bonn). Auch *Schur* ist auf einige klinische Bilder bei Hautkrankheiten eingegangen, so z. B. auf die Befunde bei der Psoriasis, dem Lichen ruber u. a.

Auf die Entwicklung und die historischen Daten der „Hautmikroskopie" und des dazugehörigen Instrumentariums einzugehen, kann ich mir ersparen; Angaben hierüber finden sich bei *Saphier*, bei *Hess* und besonders eingehend in der *Ottfried Müller*schen Arbeit in der Med. Klinik November 1921, Heft 48.

Wir möchten nun auf Grund unserer nicht unerheblichen Zahl von Untersuchungen kurz Stellung nehmen zu den bisher vorliegenden

[1]) Vergl. dazu die Ausführungen und Demonstrationen über dieses Thema von *C. Bruhns* in der Julisitzung 1922 der Berl. Dermatol. Ges.

Ergebnissen. Die umfassendsten Arbeiten sind die von *Saphier* und *Hess*; sie sind im Grundton der Auffassung vom Wert der Dermatoskopie etwas verschieden gestimmt: während *Saphier* ziemlich viel aus der Methode herausholen zu können glaubt und in ihr gewisse doch ganz wesentliche Vorteile für die klinische Diagnose sieht, beurteilt *Hess* ihre diagnostische Bedeutung nicht sehr hoch.

Bei der Schilderung unserer Erfahrungen können wir davon absehen, auf viele anatomische, die normale Haut betreffende Einzelheiten, die jedem Untersucher bei seiner Arbeit als bemerkenswert aufstoßen, einzugehen, da sie in den früheren Arbeiten der erwähnten Autoren, ganz besonders in den eingehenden Studien von *Saphier* schon des näheren beschrieben sind. Nur einige kurze Vorbemerkungen technischer und anatomischer Natur, die unsere speziellen Untersuchungen angehen, seien uns gestattet.

Die von uns benutzten Dermatoskope sind:

1. Das von *E. Weiss* in seiner Arbeit „Über Veränderungen der Hautcapillaren bei Exanthemen" angegebene einfache Hautmikroskop, dessen Leuchtkraft von uns dadurch verstärkt wurde, daß nicht eine Taschenlampenbatterie als Stromquelle benutzt, sondern daß eine stärkere Osramlampe verwendet wurde, die unter Zwischenschaltung eines Widerstandes direkt an die elektrische Leitung angeschlossen werden kann. Die Vergrößerung dieses Mikroskopes ist etwa 35—40fach.

2. Das von der Firma Zeiss-Jena nach Angaben von Prof. *Ottfried Müller*-Tübingen hergestellte Dermatoskop, das eine 60fache sehr gut brauchbare, klare Vergrößerung liefert.

Zur Aufhellung und Einebnung der zu untersuchenden Hautfläche benutzten wir Zedernöl.

Bei der dermatoskopischen Betrachtung normaler, sowohl wie krankhaft veränderter Hautbezirke sind verschiedene Umstände zu beachten:

1. Als wichtigsten Bestandteil des mikroskopischen Bildes interessieren uns die Blutgefäße und zwar: Ihre Zahl, Anordnung, ihr Füllungsgrad; die Deutlichkeit und Schärfe der Gefäßzeichnung; die alleinige oder vorwiegende Beteiligung nur der Papillargefäße, oder auch des subpapillären Gefäßsystems; die Beziehungen der Gefäße zu einer im Gesichtsfeld vorhandenen Efflorescenz (Papel, Pustel u. dergl.).

Es ist ferner zu achten auf

2. die Felderung der Haut;

3. die Farbentönung des Gesichtsfeldes;

4. die Ausdehnung der etwa bestehenden Veränderungen, d. h. auf eine scharf abgesetzte Grenze, oder eines mehr allmählichen Übergangs in die umgebende nicht veränderte Haut;

5. Pigmentablagerungen, abnorme Hornbildungen auf Blutextravasate, ev. Eiteransammlungen;

6. die Strömungsverhältnisse des Blutes in den Capillaren. Die Strömung des Blutes interessiert aber in erster Linie den Internisten und hat für den Dermatologen untergeordnete Bedeutung.

Wie tief vermögen wir nun nach Aufhellung der undurchsichtigen Haut in das Gewebe hineinzusehen und was dürfen wir dabei erwarten zu sehen?



Wie wir in Übereinstimmung mit allen Autoren, die sich mit Dermatoskopie beschäftigt haben, feststellen konnten, reicht unsereTiefeneinsicht in die Haut günstigenfalls bis auf das subpapilläre Gefäßnetz, d. h. wir vermögen mit dem Dermatoskop bis zur Basis des Papillarkörpers hineinzusehen und unter gewissen Umständen noch bis in die dicht unterhalb desselben gelegene Gewebsschicht. Bezüglich der hierbei in Betracht kommenden anatomisch-histologischen und physikalisch-optischen Faktoren verweise ich auf die ausführlichen Erläuterungen in *Saphiers* Arbeiten.

Über die Anordnung der Blutgefäße in der Haut, die in den einzelnen Arbeiten etwas verschiedenartige Darstellung erfährt, sei hier nur kurz folgendes bemerkt: Mit *Spalteholz* unterscheiden wir zwei arterielle und vier venöse Gefäßnetze (von *Spalteholz* nachgewiesen für die Haut der Fußsohle), die in verschiedenen Schichten der Cutis gelegen sind.

Von den beiden arteriellen liegt das feinere, oberflächliche, das sogenannte erste oder subpapilläre arterielle Netz unterhalb der Basis der Papillen. Aus ihm entspringen (ebenfalls von *Spalteholz* für die Fußsohle nachgewiesen) meist im rechten Winkel die Endarterien der Haut, die in die Papillen hineinziehen und so den aufsteigenden arteriellen Schenkel der Capillarschlinge jeder Papille bilden, während der absteigende Ast dieser Schlinge der venöse ist.

Den Übergang des aufsteigenden arteriellen in den absteigenden venösen Schenkel der Capillarschlinge nennen wir den „Scheitelpunkt", oder auch den „Knotenpunkt"; von anderen Autoren wird dieser Teil auch „Papillenkopf" genannt.

Von dem in der Haut liegenden venösen Teil der Blutgefäße kommen für unsere Tiefeneinsicht in Betracht nur die beiden oberen venösen Netze, die noch über dem oberflächlichen arteriellen Gefäßnetz liegen, während das 3. und 4. venöse Netz ebenso wie das tiefere arterielle Netz in der unteren Hälfte der Cutis liegen, bzw. an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis, etwa in der Höhe der Schweißdrüsen, also in Schichten, in die unser Blick nicht mehr reicht.

Wir haben also hinsichtlich der mit dem Dermatoskop sichtbaren Gefäße zu unterscheiden zwischen zwei Gefäßsystemen: Einmal das Papillarsystem, zu welchem die in den Papillen liegenden Capillarschlingen gehören, und zweitens das Subpapillarsystem mit den beiden oberflächlichen venösen und dem unmittelbar unter diesen beiden gelegenen arteriellen Netz.

Die Capillaren des Papillarsystems sind besonders schön zu sehen an Händen, Füßen, besonders an der Dorsalseite der Finger und dem Nagelbett. Das netzartig angeordnete subpapilläre Gefäßsystem ist am reichsten ausgeprägt am Hals und in der Achselhöhle.

Die Bilder, die wir bei der mikroskopischen Untersuchung der normalen Haut an den verschiedenen Regionen des menschlichen



Körpers erhalten, weisen bald recht weitgehende, bald unbedeutendere Unterschiede voneinander auf; ferner differieren die Bilder der gleichen Regionen zweier verschiedener Individuen öfters untereinander, und zwar beruhen diese Differenzen auf der Verschiedenheit der beruflichen, hygienischen, aktinischen und thermischen Verhältnissen unter denen die betreffenden Menschen leben.

Wir gehen nun auf unsere Ergebnisse ein, und wollen da als wichtigste zunächst die Erkrankungen herausgreifen, bei denen sich den anderen Untersuchern, wie auch uns, besonders die Frage aufgedrängt hat, ob die Eigenart der Bilder es gestattet, durch die dermatoskopische Betrachtung eine Differenzialdiagnose gegenüber klinisch ähnlichen anderen Erkrankungen zu stellen. Es sind das der *Lupus vulgaris* gegenüber dem Bild des Lupus erythematodes und der Lues, ferner die *Psoriasis* im Vergleich mit der Lues, evtl. auch dem *Lichen ruber planus.*

Vom *Lupus vulgaris* gibt *Saphier* an, daß man in der Regel keine Capillarschlingen, wie es sonst in der Haut der Fall ist, sieht, dagegen ziemlich zahlreiche Gefäßäste, die alle in einem Niveau liegen und dem subpapillären Gefäßnetz angehören. Diese Gefäße zeigen charakteristische baumartige Verzweigungen, die *Saphier* als „direkt pathognomonisch" für Lupus vulgaris ansieht. Weiter hebt er das figurierte Aussehen im Gesichtsfeld hervor; der Farbenton der lupösen Stelle unter dem Dermatoskop ist gelblich-bräunlich, im Gegensatz zur normalen gelblich-weißen Umgebung. Pigmentanhäufungen fand er in der Regel bei unbehandelten Fällen nicht, während in besonders mit Licht behandelten Lupusherden versprengte Pigmentansammlungen vorhanden waren.

Hess stellt ebenfalls im Lupusknötchen Fehlen der Papillargefäße fest. Die subpapillären Gefäße findet er stark erweitert und ein dichtes Netzwerk bildend um die Krankheitsherde herum angeordnet; ebenso wie *Saphier* findet *Hess* Pigment in Körnchen- und Streifen-Form in Narben von alten und behandelten Lupusherden.

Wir finden in der überwiegenden Mehrzahl der Lupusfälle, besonders bei behandelten, das Gesichtsfeld von gelblich-bräunlicher Tönung, fleckig; gelb-bräunliche Bezirke verschiedener Größe, von denen die kleinen deutlich als Talgdrüsenmündungen zu erkennen waren, wechselten ab mit größeren. Papillargefäße sahen wir nicht, dagegen, wenn auch nicht immer, so doch außerordentlich häufig die von Saphier als pathognomisch für Lupus vulgaris angesehenen dendritischen Gefäßverzweigungen stark erweiterter Gefäßäste, die sich in immer feinere Ästchen auflösten.

Wieder in anderen Fällen sahen wir die Gefäßanordnung so, daß in der Mitte eine braune undurchsichtige Scholle sichtbar war, die wohl das eigentliche, auch durch Glasdruck klinisch darstellbare Knötchen bildete, und um das Knötchen herum war das baumartig verzweigte Gefäßnetz angeordnet.

Bei einem etwa markstückgroßen Lupusherd, der mehrfach behandelt worden war und der neben schon abgeheilten Partien eine Reihe



frischer Lupusknötchen aufwies, fanden wir in einem dieser Knötchen ziemlich beträchtliche Gefäßerweiterung, Schlängelung und teilweise deutliche radiäre Anordnung der subpapillären Gefäße.

Diese radiäre Anordnung von Gefäßen um Entzündungsherde herum, sowohl von gestreckten, linienförmigen Gefäßen, als auch gebogenen Schlingen, deren stärkste Erweiterung dann häufig der zentral gelegenen erkrankten Partie zu angeordnet ist, konnten wir in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von *Hess* und *Saphier* wiederholt beobachten; wir finden diese Art der Gefäßstellung häufig bei den verschiedensten Erkrankungen der Haut, so z. B. bei Acne vulgaris, bei Pustulosis, bei Varizellen, wir sehen sie bei Ekzem- und Luespapeln bei Lichen ruber planus, es ist das also kein für eine besondere Krankheit charakteristischer Befund.

In alten Lupusherden sahen wir, abgesehen von den staubförmigen Ablagerungen von bräunlichem Pigment, häufig zahlreiche, unregelmäßig kreuz und quer das ganze Gesichtsfeld durchziehende Stränge ohne Gefäße, entsprechend den auch schon mittels Lupe feststellbaren Narbenbildungen.

Es würde nun zu fragen sein, 1. findet man dieses von *Saphier*, *Hess* und uns beim Lupus vulgaris in ziemlich übereinstimmender Weise festgestellte Bild *immer* bei dieser Erkrankung und 2. findet man es nur bei Lupus vulgaris und kommt es nicht etwa auch bei anderen Dermatosen vor? Was die erste Frage anlangt, so haben wir einige Male bei klinisch sicheren Lupus vulgaris überhaupt nur eine geringe, oder unscharfe Gefäßzeichnung feststellen können. Es ist wahrscheinlich, daß in diesen Fällen die tuberkulöse Infiltration tief in der Cutis oder Subcutis gelegen war, wohin unser Dermatoskop nicht mehr reichte. Jedenfalls versagte also manchmal das charakteristische Bild. Betreffs der zweiten Frage, ob das Charakteristische des dermatoskopischen Bildes, also besonders die baumförmige Verzweigung der Gefäßaste, nicht auch bei anderen Dermatosen vorkommen kann, ist hervorzuheben, daß der Lupus *erythematodes* hinsichtlich den Gefäßen in älteren Fällen zweifellos ähnliche Bilder liefern kann; wenn sich die Gefäße letzten Endes vielleicht auch nicht in so feine Verzweigungen und Endästchen auflösten, wie die Gefäße bei Lupus vulgaris. Bei frischen Fällen von Lupus erythematodes betont *Saphier* neben Subpapillargefäßen auch das Vorkommen erweiterter Papillargefäße.

Das Bild des *Lupus erythematodes* wiederum ähnelt im Ganzen sehr dem der Acne rosacea. Bei beiden sieht man die Follikelerweiterungen angeordnet in Form von zahlreichen, gelb-bräunlichen, im Gesichtsfeld verstreut liegenden runden und ovalen Gebilden, in die man hineinsieht wie in einen Trichter. Nur sind vielleicht die Follikel-



erweiterungen beim Lupus erythematodes ausgeprägter sichtbar, als bei der Rosacea, und weisen mehr die Zeichen der Verhornung auf. Differentialdiagnostisch ist dies aber jedenfalls kein sicherer Anhaltspunkt und so gibt die Dermatoskopie zur Sicherung der klinisch gelegentlich nicht sofort unterscheidbaren zwei Krankheitsbilder keine Aufklärung.

An Lupus-erythematodes-Herden, die seit langem behandelt, makroskopisch eine leicht eingesunkene Oberfläche aufwiesen und weißliche Färbung zeigten, konnten wir übrigens — ebenso wie *Saphier* — als Ausdruck einer Atrophie des Gewebes weißliche, gefäßlose Flecken und Streifen finden, in denen dann auch keine Hornzapfen mehr zu sehen waren.

Die gleichen Narbenbildungen wiederum sahen wir aber auch bei behandeltem *Lupus vulgaris*, so daß also die dermatoskopische Untersuchung in diesem Stadium des Prozesses differentialdiagnostisch, wie auch *Hess* feststellt, nicht Sicheres beizubringen vermag.

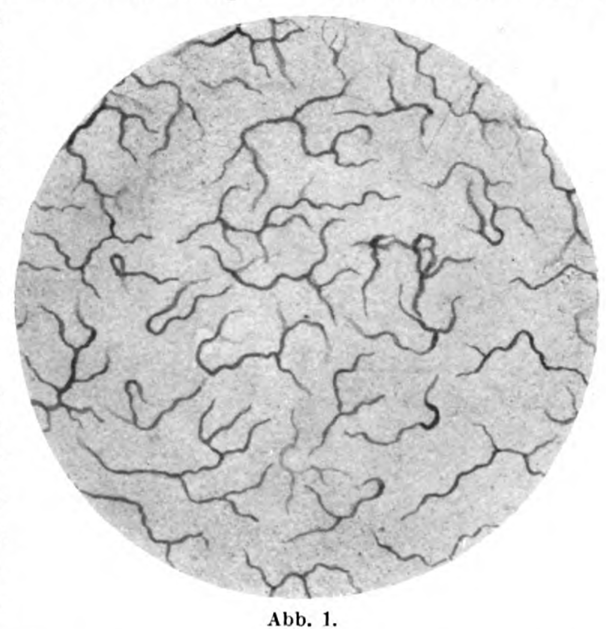


Abb. 1.

Gehen wir nun über zu den Befunden bei *Lues*, so ist zunächst das Bild der *Luespapel* ein ganz verschiedenes. Wir finden hier im Gegensatz zum Lupus vulgaris vorwiegend Papillargefäße, (s. Abb. 1) ein Befund, worauf *Saphier* als erster hinwies. Aber ebenso polymorph, wie die klinischen Erscheinungen der Lues sein können, ebenso vielgestaltig sind die dermatoskopischen Bilder bei dieser Erkrankung. Die Gefäße können netzartig oder radiär angeordnet sein, sie können knäuelförmig konfiguriert, erscheinen ähnlich wie bei der Psoriasis; einmal fanden wir auch bäumchenartige Verzweigung der Gefäße in einer Luespapel.

Um auch die übrigen sekundären Erscheinungen der Lues zu erwähnen, so bieten weder makulöse, noch pustulöse Efflorescenzen etwas für Lues allein charakteristisches. Das Bild der Pustel sieht genau so aus, wie das einer gewöhnlichen Acnepustel, und die Roseola zeigt gegenüber der Norm manchmal nur ein gerötetes Gesichtsfeld, erweiterte, oft dichotomisch sich teilende Gefäße, allerdings nicht so weitgehende bäumchenförmige Verzweigungen, wie der Lupus vulgaris; häufig finden wir auch Andeutung von Netzbildung bei der Roseola.

Das ist ein Befund, wie wir ihn bei den verschiedensten Hauterkrankungen, z. B. dem Erythema solare, bei Masern, Lichen scrophulusorum, bei der Pityriasis rosea und anderen genau ebenso gefunden haben.

Bei *Lues III* beschreibt *Hess* neben dem stark erweiterten subpapillären Gefäßsystem etwa in der Hälfte der Fälle auch stark veränderte Papillarschlingen.

Wir fanden bei einem tertiären tuberoserpiginösen Syphilid, das makroskopisch im Zentrum eine etwa pfenniggroße gelbliche Kruste aufwies, mikroskopisch folgendes: Um die Kruste herum einen gelblichen homogenen Ring, peripherwärts von diesem das Gesichtsfeld stark gerötet, der Ton blaßte allmählich ab und ging nach und nach ins Normale über. In dem am lebhaftesten geröteten Bezirk waren zahlreiche, stark erweiterte und geschlängelte Gefäße mit ihren Umbiegestellen konzentrisch nach dem gelben Bezirk hin angeordnet. Die Erweiterung war nicht ganz so stark wie bei Lupus vulgaris, auch fehlte dichotomische und dendritische Gefäßverzweigung. Mehr nach der makroskopisch normalen Haut zu gelegen waren zahlreiche, unregelmäßig verteilte Gefäßschlingen, teilweise Knäuelbildung. Hier handelte es sich durchweg um Papillargefäße.


Abb. 2.

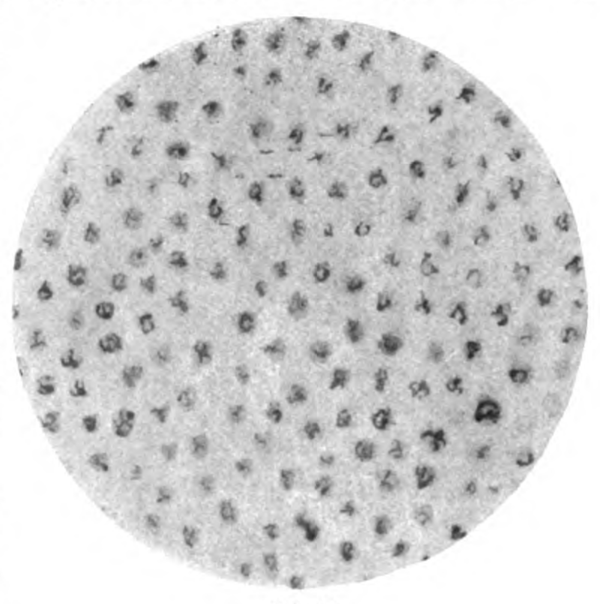
Während wir an einer anderen Stelle desselben Kranken ähnliche Bilder erhielten, gab ein anderer Fall ein abweichendes Bild (s. Abb. 2). Makroskopisch wechselten tuberöse, rote Efflorescenzen ab mit weißlichen Narbenzügen; die Begrenzung des Syphilids war ausgesprochen serpiginös. Mikroskopisch sahen wir neben weißen gefäßlosen unregelmäßig begrenzten Partien im Gesichtsfelde rötlich getönte Bezirke, in denen ziemlich stark gefüllte Gefäßäste und -Schlingen des subpapillaren, aber auch des papillaren Netzes sichtbar waren, die sich dichotomisch und teilweise dendritisch verästelten, wenn auch nicht in so ausgesprochener Verzweigung, wie wir das beim Lupus vulgaris sahen.

Zusammenfassend können wir über die dermatoskopischen Befunde bei *Lupus vulgaris*, *Lupus erythematodes*, *Rosacea* und *Lues* folgendes sagen:

Bei Lupus vulgaris, Lupus erythematodes und bei Rosacea fehlen im allgemeinen Papillargefäße.

Das Subpapillarsystem ist bei allen 3 Affektionen stark erweitert sichtbar; es zeigt bei Lupus vulgaris vornehmlich bäumchenförmige, bei Lupus erythematodes und Rosacea gelegentlich bäumchenförmige, öfters mehr netzartig angeordnete Gefäße.

Bei den beiden letzteren Erkrankungen imponieren die follikulären Keratosen als mit gelblich-bräunlichen Massen angefüllte Trichterbildungen, zu denen die Gefäße in keinerlei Zusammenhang stehen. Bei Lupus vulgaris finden sich keine solche ausgesprochenen Trichterbildungen, einzelne gelbliche größere Flächen sieht man öfters von Gefäßen in bäumchenförmiger oder radiärer Anordnung umgeben. Hier handelt es sich um einzelne Lupusknötchen oder -Infiltrate.


Abb. 3.

Bei Lues sind vorwiegend Papillargefäße vorhanden, bei Lues III manchmal auch Subpapillaräste, das Gefäßbild ist ein ganz wechselndes und unregelmäßiges.

Ein sehr auffallendes Bild ergibt sich bei *Psoriasis*. Die Papillencapillaren sind in ziemlich regelmäßigen Abständen mit kleiner Vergrößerung betrachtet punkt- und sternförmig sichtbar (s. Abb. 3). Das ganze sieht in der Anordnung aus wie ein dichtbesetzter Sternhimmel. Bei 60facher Vergrößerung lösen sich die einzelnen Punkte und Sterne auf in dichte Capillarknäule von mehr oder weniger ineinander verschlungener Gestalt. Die Begrenzung der Psoriasisefflorescenz im dermatoskopischen Bild gegenüber der makroskopisch anscheinend nicht veränderten Haut ist ausgesprochen scharf. Dieses Bild ist der Psoriasis eigentümlich; wir finden es bei allen Psoriasisfällen (nach Entfernung der Schuppen). Ein charakteristisches Bild konnten wir in einem Falle von im Rückgang begriffener Psoriasis mit Chrysarobindermatitis festhalten (s. Abb. 4): am oberen Teil des Gesichtsfeldes sah man noch das typische Bild der Psoriasispapel, daran anschließend einen helleren Streifen mit verhältnismäßig spärlichen Capillaren; dies war — wie auch makroskopisch deutlich erkennbar — ein beginnen-



der Psoriasisleukodermring. Daran schloß sich im Bezirk der Chrysarobindermatitis eine Zone mit vermehrten und erweiterten Papillargefäßen an, das übliche Bild einer oberflächlichen Hautentzündung.

Ähnliche Bilder aber erhielten wir mitunter doch auch bei anderen Affektionen, so bei Ekzem- und Luespapeln, bei planen juvenilen Warzen u. a. Im Gegensatz zur Psoriasis sind bei diesen Erkrankungen die einzelnen Knäuel meist nicht so regelmäßig angeordnet, die Begrenzung des Herdes ist unscharf, und vor allem finden wir an ein und demselben Individuum bei Betrachtung makroskopisch vollkommen gleicher Efflorescenzen an einigen Stellen Knäuelanordnung, an der anderen dagegen völlig verschiedene Gefäßbildungen.

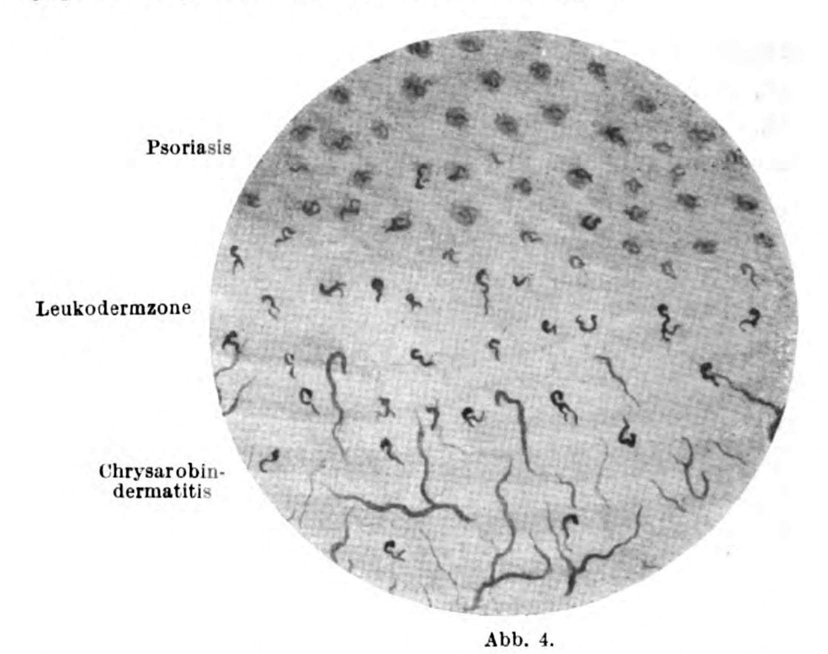


Abb. 4.

Also sahen wir bei der Psoriasis eigentlich immer einen sehr auffallenden und charakteristischen Befund, der aber in ähnlicher, zwar nicht immer ganz übereinstimmender, aber auch nicht mit Sicherheit abzugrenzender Weise bei anderen Hautkrankheiten vorkommen kann.

Eine radiäre Anordnung der Gefäße finden wir mit *Saphier*, *Schur*, *Kumer* und *Hess* beim *Lichen ruber planus*.

Hess erscheint, „die Länge der einzelnen haarnadelförmigen Schlingen, — deren außerordentliche Feinheit er besonders hervorhebt — bei verhältnismäßig geringer Erweiterung" charakteristisch für Lichen ruber planus zu sein. *Kumer* fand in vielen Fällen ausschließlich Papillen-Capillaren sichtbar, bei einigen Kranken aber auch erweiterte Längsgefäße der Subpapillarschicht.

Diesen Befund können wir bestätigen; auch wir sahen bei einer Patientin mit typischem Lichenknötchen neben Erweiterung der Papillenschlingen netzartig angeordnete, dem subpapillären System angehörige



erweiterte Gefäße. In unseren sonstigen Fällen sahen wir in der Mitte des Herdes ein gefäßloses homogenes Zentrum, das *Saphier* für Lichen ruber planus als charakteristisch ansieht und das auch die übrigen Autoren bei Lichen ruber planus beschreiben. Nach *Saphier* soll es der Ausdruck der Verdickung des Stratum granulosum sein, nach *Hess* kann es aber eben so gut das Zeichen einer vermehrten Hornbildung zusammen mit stärkerem Infiltrat sein. Wir glauben, daß die Anschauung von *Hess* sicherlich zutrifft. Um dieses gefäßlose Zentrum herum bemerkten wir einen gelbroten Ring, in dem zahlreiche geschlängelte Capillaren teils radiär, teils zirkulär angeordnet verliefen. Weiter nach außen eine konzentrisch angelegte hellgelbe Zone, der peripherwärts wieder ein gelbroter Ring folgte, in welchem sehr viele, größtenteils radiär verlaufende Capillarschleifen, mit den Umbiegestellen dem Zentrum zu gelegen, sichtbar waren. Auf diese Weise kam das Bild einer Kokardenform zustande.

Ferner beschreiben alle Autoren die auch von uns gesehenen, strahlenartig angeordneten, homogenen streifenförmigen Flecken und Flächen zwischen den Gefäßen, wobei es sich um Verdickung des stratum granulosum handele.

Im Gegensatz zu den auffallend feinen und verhältnismäßig nur gering erweiterten Papillarschlingen, die *Hess* bei Lichen ruber gesehen hat, wechselt nach *Saphier* im Verlaufe einer Lichen-Erkrankung die Gefäßweite häufig, so daß heute die Papillargefäße auffallend eng, nach einigen Tagen „enorm erweitert" sein können. Auch *Kumer* spricht von stark erweiterten, vielfach radiär um das gefäßlose gelblich-braunrote Zentrum gestellten Papillarschlingen.

In unseren Fällen waren bei frischen Lichenknötchen die radiären Schlingen nur mäßig stark erweitert, bei älteren waren die Gefäße feiner. Die von *Hess* betonte „Haarnadelform" konnten wir, beim Lichen ruber nicht finden, hingegen zeigte einmal eine Luespapel ausgesprochene haarnadelförmige Gefäße.

Bei älteren Lichen ruber-Herden fanden wir noch, ebenso wie *Saphier* neben und in der Umgebung von Gefäßen bräunliche Pigmentschollen.

Zusammenfassend können wir vom *Lichen ruber* folgendes sagen: er zeigt häufig radiäre Anordnung der Papillarschlingen um ein gefäßloses homogenes gelbbräunliches Zentrum herum. Dies muß aber nicht der Fall sein; wir sehen in anderen Fällen zirkulär verlaufende Gefäße und in seltenen Fällen fehlt das gefäßlose Zentrum völlig und es finden sich in einem rötlichen Gesichtsfelde neben erweiterten Papillarschlingen netzartig angeordnete, erweiterte, dem subpapillaären System angehörige Gefäße.

Ekzeme bieten bei der dermatoskopischen Betrachtung nichts Charakteristisches. Man kann ja nur in die oberen Hautschichten hineinsehen, wenn das Ekzem nicht in squamösem oder nässendem



Stadium ist. Wir finden dann das Gesichtsfeld von gelblichrötlicher bis dunkelroter Farbentönung, die Hautfelderung ist mehr oder weniger deutlich ausgesprochen. Die Alteration der Papillargefäße steht bei dem Ekzem zweifellos im Vordergrund. Wir finden kürzere oder längere, einzelne oder verzweigte Äste, zum Teil auch Andeutung von Netzbildung. Sehr häufig ist auch das subpapilläre Gefäßsystem erweitert und sichtbar. Vor allem fällt gegenüber der normalen Haut die Erscheinung auf, die wir bei jedem entzündlichen Vorgang beobachten können, daß nämlich Zahl und Füllungsgrad der sichtbaren Gefäße vermehrt sind.

Ganz ähnliche, ebenso uncharakteristische Bilder wie das Ekzem bieten die Pilzerkrankungen der Haut: der *Herpes tonsurans*, das *Ekzema marginatum* und die *Pityriasis rosea* und *versikolor*, die natürlich ebenfalls nur dann ein verwertbares Bild liefern, wenn keine stärkere Schuppenbildung und kein Nässen vorhanden sind.

Eine dermatoskopisch bisher noch nicht beschriebene Affektion ist der *Lichen chronicus Vidal*. Als Beispiel sei aus meiner Beobachtung der Fall eines 8jährigen Knaben geschildert: die Affektion war lokalisiert in beiden Kniekehlen. Makroskopisch war Felderung mit sehr typischen Querleisten erkennbar; die Längsfurchen waren nicht so stark ausgesprochen. Mikroskopisch: die Hautwülste zwischen den Furchen treten in Form weißlicher, sich durchkreuzender breiter Bahnen deutlich hervor. Dazwischen dunklere Partien, die wohl den Furchen entsprechen. Gefäße in mäßiger Anzahl, linienförmig, durchkreuzen sich im allgemeinen nicht und schienen vielfach den Furchen im Verlaufe zu folgen, während sie die dazwischen gelegenen Bahnen frei lassen.

Bei der *Urticaria* und den mit urticariellen Symptomen einhergehenden Erkrankungen der Haut, wie Strophulus infantum, dem Erythema exsudativum multiforme, den Exanthemen nach Quecksilber- und Salvarsangaben, kurz bei allen Erkrankungen, bei denen stärkere seröse Durchtränkung des Papillarkörpers und mehr oder weniger auch der Epidermis besteht, finden wir bald diffuse, bald fleckige Rötung des Gesichtsfeldes, keine oder nur unscharf sichtbare Capillaren oder Gefäße erkennbar. Die anderen Autoren geben ähnliche Befunde an.

Ein dermatoskopisch auffallendes Bild bot ein Fall von *Rubeola* dar. Die Tönung im Gesichtsfelde eines etwa bohnengroßen Rubeolafleckes war rötlich, man sah reichlich dünnere und dickere, mäßig lange und gewundene Gefäßäste, die sich zum Teil dichotomisch teilten. Auffallend war die an einem Ende des Gefäßästchens, dem Scheitelpunkte der mit ihrem anderen Schenkel nicht sichtbaren Schlinge, liegende knopfförmige Anordnung von Gefäßkonfiguration, ein Anblick, wie wir ihn in so regelmäßigem und so ausgeprägtem Maße bisher nirgends sonst beobachten konnten.



Bei der Scabies hat uns, wie auch *Genk* und *Hess* gefunden haben, die Dermatoskopie immer sichere Bilder geliefert, sei es, daß wir sehr häufig die Milben selbst fanden, sei es, daß Eier- und Kotmassen die Diagnose Scabies sicherten. Allerdings ist das im wesentlichen nur der Fall bei solchen Gängen, die auch schon makroskopisch einigermaßen sicher als Scabiesgänge anzusprechen, und nicht durch Kratzen usw. beschädigt waren.

Auf dem Gebiete der Pigmentbefunde, bei Epheliden, planen und verrukösen Pigmentnaevi, bei Untersuchungen des Warzenhofes schwangerer Frauen, der sklerodermisch verdickten und pigmentierten Haut, die sich im Gefolge des postvarikösen Symptomenkomplexes an Unterschenkeln häufig findet, decken sich unsere Erhebungen mit denen von *Schur*, *Kumer* und *Saphier* berichteten. Das Pigment fanden wir angeordnet teils in Schollen-, teils in Streifenform, teils staubförmig verteilt. Die Naevi bieten zum Teil ein sehr lebhaftes und farbenprächtiges Bild. Die verrukösen stellen sich dar als höckrige Gebilde, ähnlich gebuckeltem und gepunztem Leder, mit ungleich großen Vorsprüngen und dazwischen liegenden tiefen Furchen und Falten. So löst sich also ein makroskopisch völlig gleichaussehender Naevus unter dem Dermatoskop auf in lauter einzelne Pigmentflächen, — Streifen — und Schollen, die je nach der höheren und tieferen Lagerung des Pigmentes als dunkle schwarzbraune oder mehr zart bläuliche Flecken im Gesichtsfeld erscheinen (s. Abb. 5).

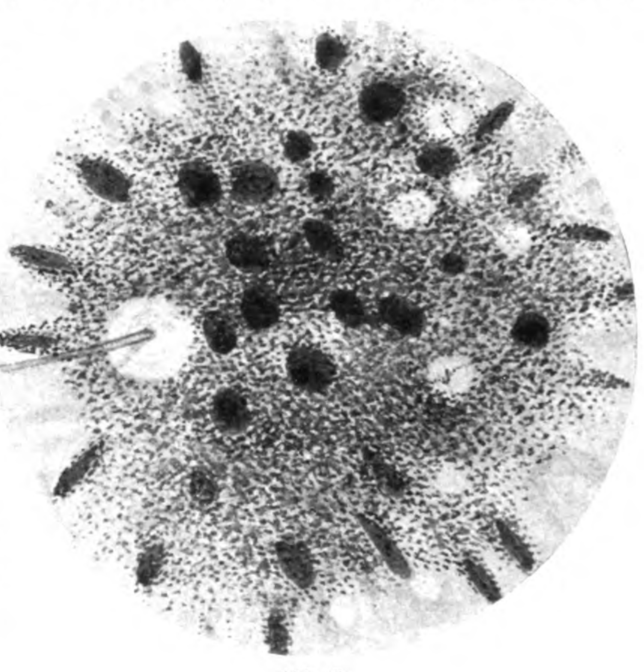


Abb. 5.

Dasselbe gilt auch von kleinen Angiomen; die makroskopisch eben aussehende rote Fläche ist unter dem Dermatoskop typisch gekammert.

Hervorgehoben sei noch unsere Beobachtung an einem Fall von *Naevus anaemicus* (*Vörner*). *Saphier* glaubt durch seine Untersuchung an einem Fall die Frage von dem Wesen des Naevus anaemicus dahin entscheiden zu können, daß dieser Anomalie ein Mangel oder geringes Vorhandensein von Hautgefäßen zu Grunde liege, sowie das *Vörner* ursprünglich annahm, und nicht etwa eine Störung



der Innervation der kleinsten Hautgefäße in dem Sinne, daß eine mangelhafte Ausbildung oder ein Fehlen der Vasodilatatoren angenommen werden müßte, wie das der Anschauung neuerer Autoren entspricht (*Fischer*, *Stein* u. a.). *Saphier* konstatierte in seinem Fall von Naevus anaemicus in der geröteten Umgebung des Naevus ausgesprochene Gefäßbalken des subpapillaren Netzes, in dem weißen Fleck selbst aber nur sehr selten subpapilläre Gefäßstränge, dafür aber zahlreiche sehr zarte Capillarschlingen. Er entnimmt diesem Befund, daß statt normaler Gefäße nur Capillaren vorhanden seien, daß damit also weniger Blut als normal in dem Naevus enthalten sei, und in dieser Verringerung der Gesamtkapazität des Gefäßrohres liege also die Ätiologie des Naevus anaemicus. In unserem Falle handelte es sich um einen typischen Naevus anaemicus in der Gegend der linken Clavicula, man sah mehrere weiße Flecken von unregelmäßiger Form, in der Umgebung gerötete Haut, deren blaurote Verfärbung bei längerem Stehen in unbekleideten Zustande noch viel deutlicher hervortrat. Bei Reiben dieser Hautpartie nur geringe Rötung der weißen Flecke, starke dunkelrote Verfärbung der umgebenden Partien, bei Glasdruck Verschwinden der Grenzen zwischen weißen Flecken und roter Umgebung. Bei der dermatoskopischen Betrachtung nun gelang es keineswegs einen auch nur einigermaßen deutlichen Unterschied zwischen den weißen Flecken und der geröteten Umgebung zu konstatieren; in beiden Hautpartien sah man längere und kürzere, etwas gebogene und geschlängelte Gefäße und Capillaren in Form von Knotenpunkten. Eine Verminderung der Gefäße in den weißen Flecken gegenüber der Umgebung oder der normalen Haut war nicht feststellbar. Unser Befund spricht also im Gegensatz zu *Saphiers* Angaben sicherlich nicht gegen die Theorie von dem Mangel resp. der geringen Ausbildung der Vasodilatatoren.

Zusammenfassend können wir nach unseren Erfahrungen über den Wert der Dermatoskopie etwa folgendes sagen:

Die Dermatoskopie liefert uns verhältnismäßig charakteristische Bilder bei der Psoriasis und oft beim Lupus vulgaris; diese Bilder finden wir, wenn auch nicht ganz so ausgesprochen, aber doch recht ähnlich, gelegentlich auch bei anderen Affektionen. Bei Lupus erythematodes, bei Acne rosacea und bei Lichen ruber planus zeigt das Bild auch öfters gewisse charakteristische Einzelheiten, die aber noch weniger nur für diese Dermatosen typisch sind. Ganz uncharakteristisch und auch wechselnd ist das Bild bei den verschiedenen Erscheinungen der Lues, des Ekzems, und vieler anderer Hautkrankheiten. Der typisch ausgeprägte Scabiesgang ist oft durch das Dermatoskop als solcher sicher festzustellen, doch bietet das ja kaum einen Vorteil gegenüber der kleinen Mühe der Abtragung des Krätzeganges mit der Lanzette.

In der Hand eines geübten Untersuchers bietet die Dermatoskopie zweifellos viel Interessantes und ergibt auch ganz wertvolle Einzelheiten, doch scheinen uns die praktischen Ergebnisse dieser Methode zu gering zu sein, als daß sich ihre allgemeine Einführung in die Dermatologie lohnen würde.



Über die Brucksche Reaktion zur Serodiagnose bei Lues.

Von
Martin Schubert.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Marburg. [Direktor: Prof. Dr. *Ruete*].)

(*Eingegangen am 2. Oktober 1922.*)

In der medizinischen Literatur der letzten Jahre findet man zahlreiche Veröffentlichungen, in denen neue Reaktionen zur Serodiagnose der Lues empfohlen werden; Reaktionen, die anfänglich dazu bestimmt sein sollten, die komplizierte, zeitraubende und teuere Wassermannsche Reaktion durch einfachere und billigere Methoden zu ersetzen. Obwohl ein vollwertiger Ersatz der WaR. durch eine dieser Reaktionen bisher noch nicht angängig erscheint, haben sie uns doch eine wesentliche Bereicherung gebracht dadurch, daß, wie bereits auch *Keining*[1]) betont, durch die Ausführung einer oder noch besser mehrerer dieser Reaktionen neben der WaR. eine große Zuverlässigkeit und eine weitgehende Erfassung des luetischen Materials ermöglicht wird. Dies wird dadurch erreicht, daß die WaR. einen Einblick in den Anfangsteil der im Serumextraktgemisch ablaufenden Vorgänge, die Ausflockungs- resp. Trübungsreaktionen aber einen Einblick in den Schlußteil der Reaktion gewähren. Das Ergebnis der WaR. ist abhängig von einer Komplementbindung, von der bisher, wie zahlreiche experimentelle Nachprüfungen sowie Vergleiche mit den Flockungsreaktionen ergaben, nur so viel mit Bestimmtheit gesagt werden kann, daß sie am stärksten im Anfangsteil der Reaktion zwischen Serum und Extrakt verläuft. Bindende Schlüsse über das Wesen der Reaktion können bislang daraus noch nicht gezogen werden. Das Ergebnis der Ausflockungsreaktionen dagegen ist gekennzeichnet durch Vorhandensein oder Fehlen einer schon makroskopisch deutlich ablesbaren Flockung. Dieses Präcipitationsphänomen scheint sofort nach Zusatz des Extraktes zum Serum eingeleitet zu werden, zunächst subvisibel zu verlaufen und gibt sich schließlich nach 24 Stunden in Form einer grob dispersen Flockung zu erkennen. Obwohl nun zwar die große Masse der zu untersuchenden Seren in allen Reaktionsphasen die gleiche Reaktionsbereitschaft zeigt, findet sich immerhin eine gewisse Anzahl von Seren, die vorwiegend nur auf den Anfangsprozeß ansprechen, andere wiederum, die fast ausschließlich



dem Endprozeß folgen. Die Nachprüfung ergibt, daß es sich in letzterem Fall um Seren von Primäraffekten, Luesfällen kurz nach der Behandlung und Fällen von latenter Lues handelt, bei denen die WaR. entweder noch negativ ist oder schon wieder negativ geworden ist, bei denen also die durchgreifende Blutveränderung nicht definitiv ist, sondern entweder im Werden oder Verschwinden begriffen ist. Von Bedeutung sind deshalb für den Laboratoriumsuntersucher und Kliniker sowohl die WaR., als auch nicht weniger die Ausflockungsreaktionen. Sie haben zur Zeit als einander gleichwertige, sich gegenseitig ergänzende Untersuchungsmethoden zu gelten, nachdem die Spezifität der S.-G.-R. und der M. D. Meinicke's durch zahlreiche Nachprüfungen erhärtet worden ist. Nun sind gerade in jüngster Zeit wieder einige neue Ausflockungs- resp. Trübungsreaktionen publiziert worden, die neben ihrer Einfachheit noch die Vorteile einer frühzeitigen Ablesung der Resultate in Aussicht stellen. Für die Klinik ist es wichtig, bei allen diesen Reaktionen durch Nachprüfung und Vergleich der Resultate mit den klinischen Diagnosen ein Urteil zu gewinnen, welche Methoden am vorteilhaftesten neben der WaR. zur Anwendung zu gelangen haben. Dabei interessieren uns besonders folgende Punkte:

1. ist die Reaktion spezifisch für Lues;

2. stellt die neue Reaktion eine Bereicherung dar in dem Sinne, daß noch mehr luetische Seren als einwandfrei positiv erkannt werden können als bisher;

3. ist sie als eine technische Verbesserung anzusehen;

4. folgen die Resultate vorwiegend der WaR. oder kommen sie den Ausflockungsreaktionen näher, sind sie also ein Ausdruck für den Anfangs- oder Endprozeß.

5. Was bietet sie uns für ein theoretisches Interesse?

Als allgemeine Regel kann man dabei angeben, daß es sich empfiehlt, neben einer Reaktion, die den Anfangsprozeß zum Ausdruck bringt, auch eine solche anzustellen, die dem Endprozeß folgt. Unter diesen Gesichtspunkten wurden an hiesiger Klinik die wichtigsten Reaktionen einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Publikationen darüber sind aus unserer Klinik erschienen, und zwar über die S.-G.-R. von *Keining*[2]), über die M.-D.-M. von Ruete[3]). Diese beiden Reaktionen wurden ursprünglich hier neben der WaR. ausgeführt. In letzter Zeit hat sich die *Dold*sche Trübungsreaktion bei eingehender Prüfung durch *Keining* und *Werner*[4]) als praktisch brauchbar und wahrscheinlich der S.-G.-R. überlegen erwiesen, weil sie in derselben Versuchsanordnung Anfangs- und Endprozeß zur Darstellung bringt. Gleichfalls geprüft wird die *Meinicke*sche Trübungsreaktion, die die gleichen Vorteile wie die *Dold*-Reaktion zu bieten scheint. Über seine Erfahrungen wird *Wester-Ebbinghaus*[5]) andernorts berichten. Im folgenden möchte ich



über die Ergebnisse, die mir die Nachprüfung der *Bruck*schen Reaktion zeitigte, und deren Brauchbarkeit für die Klinik Bericht erstatten.

In der Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25 empfiehlt *Bruck*, die von ihm B.-R. benannte Reaktion. Es handelt sich um eine Ausflockungsreaktion. Sie wird im wesentlichen folgendermaßen ausgeführt:

Zu 0,2 ccm inaktivierten Serums werden 0,8 ccm einer 10 proz. Kochsalzlösung und 0,2 ccm einer alkoholischen mit 0,85 proz. Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5 verdünnter Menschenherzextraktsuspension hinzugesetzt. Dann wird 20 Min. elektrisch bei 2500 Touren und 15 cm Radius zentrifugiert und das Resultat sofort abgelesen. Alle weiteren Einzelheiten sind beim Autor einzusehen.

Das Wichtige und Neue der Reaktion besteht also darin, daß unter Einführung eines neuen Extraktes und eines besonderen Suspensionsmittels, ferner unter Zuhilfenahme der allerdings schon von *Gaehtgens*[6]) herangezogenen Zentrifugiermethode auf schnelle, einfache und doch spezifisch arbeitende Weise die Serodiagnose Lues gestellt werden soll.

Gearbeitet wurde, wie es ja bei der Nachprüfung einer Reaktion unbedingt erforderlich ist, genau nach den Vorschriften des Autors. Wir verwandten bei den ersten etwa 150 Seren einen uns von Herrn Professor *Bruck* gütigst zur Verfügung gestellten Menschenherzextrakt, bei den übrigen einen von uns selbst bereiteten Extrakt. Eine stärkere Differenz zwischen beiden Extrakten war nicht nachweisbar. Der von uns bereitete Extrakt arbeitet vielleicht etwas weniger scharf. Deshalb erscheint es uns wichtig, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß das Menschenherz möglichst fein zerkleinert werden muß, und daß der Alkohol 14 Tage unter täglichem Umschütteln über der Masse stehen muß, da nur so die Lipoide in der für das Gelingen der Reaktion geeigneten und genügenden Menge in Lösung gehen. Zur Verwendung gelangt alkoholischer Menschenherzextrakt ohne besondere Zusätze. Dem Ausfall unserer Untersuchungen gemäß möchten wir auch bei der Suspensionsbereitung mit 0,85 proz. Kochsalzlösung vorschlagen, die Extraktsuspension nicht für längere Zeit im Voraus herzustellen, sondern jeweils kurze Zeit vor dem Versuch in der gerade notwendigen Menge zu bereiten. Die nötige Menge ist nach der Zahl der Seren schnell zu errechnen, die Mühe der Herstellung nur gering. Wir empfehlen diese kleine Abänderung, weil wir folgende Beobachtungen machen mußten.

Extraktsuspensionen, die bereits eine gewisse Zeit gestanden hatten und deren Lipoide also in Form einer Spontanflockung mehrmals zu Boden gesunken waren, gaben, trotz vorherigen Schüttelns dann und wann zu Schwierigkeiten in der Ablesung Anlaß, denen wir bei frisch angesetzten Extraktsuspensionen nie begegneten. Es ist das u. E. nach auch durchaus erklärlich. Bei der oben erwähnten Spontanausflockung der Suspensionen findet sicherlich auch eine leichte Zu-



sammenballung der Lipoide statt, die durch Schütteln nicht ganz behoben werden kann. Diese bleibt, selbst wenn sie sich dem Auge nicht in Form von Krümeln bemerkbar macht (was aber auch häufig bei Suspensionen, die längere Zeit gestanden haben, der Fall ist) subvisibel bestehen und kann, durch das Zentrifugieren verstärkt, eine Flockung vortäuschen. Auf die Herstellung der Extraktsuspension ist, wie weiter unten angeführte Versuche lehren, allergrößte Sorgfalt zu verwenden. Es muß eine diffus stark getrübte Suspension ohne irgendwelche auch feinste Flockung erzielt werden. Dieser Zustand ist bei der Verwendung von 0,85 proz. NaCl-Lösung leicht erreichbar, wenn man sich nur genau nach den Angaben des Autors richtet. Auf jeden Fall sind Extraktsuspensionen, in denen von vornherein oder durch Hineingelangen von Staubpartikelchen eine Krümelung sichtbar wird, absolut unbrauchbar.

Von wesentlicher Bedeutung für den spezifischen Ablauf der Reaktion ist fernerhin die Verwendung der 10 proz. Kochsalzlösung. Und zwar ist ihre Einwirkung in zweifacher Hinsicht von Einfluß. Einmal werden durch die 10 proz. NaCl-Lösung in der Flüssigkeitssäule der zum Zentrifugieren eingesetzten Röhrchen die Gewichtsdifferenzen so balanciert, daß die an Gewicht schwereren Verunreinigungen der Seren, Staubkörnchen usw., nach unten, die leichteren Flocken aber nach oben ausgeschleudert werden. So liegt zwischen diesen beiden ausgeschleuderten Teilen nach dem Zentrifugieren die gesamte NaCl-Flüssigkeitssäule und ermöglicht bei leichtem Schütteln sofort eine gute und bequeme Ablesbarkeit der Resultate. Große Schollen und Ausfetzungen werden so fast vollkommen vermieden. Sie kommen höchstens einmal vor, wenn Wollfasern oder Holzpartikelchen im Serum vorhanden waren, auf denen sich Lipoidteilchen niedergeschlagen haben. Sie sind aber leicht von der für Lues charakteristischen feinflockigen Präcipitation abzutrennen und somit als negativ zu bewerten. Die gute Ablesbarkeit ist ohne Zweifel als ein großer Vorzug der B.-R. anzusprechen. — Zweitens bedingt der Gebrauch einer hypertonischen Kochsalzlösung eine Steigerung der Reaktionsempfindlichkeit. Dies ist schon früher von *Meinicke*[7]) erkannt worden und es ist deshalb eine 2 proz. NaCl-Lösung von ihm bei seiner D.-M. herangezogen worden. Ob hierbei noch besondere Vorgänge eine Rolle spielen (elektrolytische Dissoziation), oder ob die 10 proz. NaCl-Lösung nur im Sinne einer weitergehenden Inaktivierung[8]) der Seren wirkt, mag dahingestellt sein. Im letzteren Falle würden also die Sera bei der B.-R. sozusagen zweimal inaktiviert, einmal in der üblichen Weise im Wasserbad und zweitens durch Zusatz der Kochsalzlösung. Dadurch würden die labilen Euglobuline, die eine Schutzkolloidwirkung[9]) in Form einer Hemmung der Ausflockung enthalten können, entweder ganz außer Funktion gesetzt, oder wenig-



stens stark stabilisiert. Zur Wirkung kämen somit nur die für Lues charakteristischen stabilen Globulinkomponenten, denen der Boden in bester Weise bereitet ist. Erklärlich wird hierdurch ferner, daß bei der B.-R. auch aktive luetische Sera eine, wenn auch nicht so starke, doch immerhin erkennbare Ausflockung zeigen. Bedenklich erscheinen konnte die Heranziehung der Zentrifugiermethode, um den Ablauf der Reaktion zu beschleunigen. Sie hatte sich, was Spezifität anlangt, einigen Autoren [*Gaethgens*[10]), *Ruete*[11]), *Keining*[12])] bei der S.-G.-R. und M.-D.-M. nicht bewährt. Infolgedessen wurden von uns verschiedene Untersuchungen angestellt, die bezwecken sollten, die Spezifitätsbreite der B.-R. und speziell der Zentrifugiermethode zu ermitteln. Es wurden also (Vers. 1) 4 stark positive und 8 einwandfrei negative Sera häufiger im Verlauf des Zentrifugierens auf die Fortentwicklung der Ausflockung hin kontrolliert. Dieses Mal wurde mit einer Extraktsuspension gearbeitet, die bereits 10 Tage gestanden hatte. Dabei ergab sich folgendes:

Nach 5 Min. dauerndem Zentrifugieren bei 2200 Touren (diese Tourenzahl verwandten wir auch beim eigentlichen Versuch stets) und 15 cm Radius finden wir noch in allen Röhrchen gleichmäßig eine diffuse Trübung. Nach 10 Min. auch noch eine diffuse Trübung, bei den positiven Röhrchen jetzt bereits eine feine Häutchenbildung. Nach 15 Min. ist bei den positiven Seren eine deutliche Aufhellung und eine Häutchenbildung erkennbar, bei leichtem Schütteln bekommen wir Ausflockung. Bei negativen Röhrchen ein schwaches Häutchen, das sich aber beim Schütteln zur diffusen Trübung ausbreitet. Nach 20, 25 und 30 Min. ist der Befund noch fast der gleiche, die Häutchenbildung wird im positiven und negativen Röhrchen stärker; beim Schütteln Flockung bei den positiven, die stets die charakteristische feinflockige Form behält, bei den negativen diffuse Trübung. Nach 35 Min. bekommen wir auch in den negativen Seren beim Schütteln schwach angedeutete Flöckchen. Diese Erscheinung nimmt mit der weiteren Dauer des Zentrifugierens zu, jedoch ist sogar nach 1 Stunde noch ein Unterschied zwischen positiven und negativen Röhrchen erkennbar insofern, als die negativen zwar deutliche Flockenbildung aufweisen, diese aber durch Schütteln eher zu fein disperserer Flockung und Trübung gebracht werden können.

Unter etwas anderen Gesichtspunkten wurde derselbe Versuch (Vers. 2) einige Zeit später ebenfalls mit 4 sicher positiven und 8 sicher negativen Röhrchen wiederholt. Auch diesmal wurde Extraktsuspension benutzt, die schon einige Zeit zuvor hergestellt war. Eine Änderung ließen wir insofern eintreten, daß während der Dauer des einstündigen Zentrifugierens die Röhrchen nicht aus der Zentrifuge zwecks Beobachtung der Fortentwickelung der Flockung entnommen wurden. Dabei



unterblieb also auch das Schütteln der Seren. In diesem Falle ergab sich nach 1 Stunde folgendes Bild:

Alle Röhrchen waren vollkommen klar, sowohl bei positiven als auch bei negativen deutliche Häutchenbildung, und bei leichtem Schütteln überall einwandfreie Flockung. Auch bei stärkerem Schütteln bleibt die Flockung bestehen, ohne sich bei negativen in diffuse Trübung aufzulösen, wie zu erwarten gewesen wäre. Die Röhrchen dieser Versuchsanordnung wurden dann auf 24 Stunden in den Brutschrank gestellt, weil nach Feststellungen von *Gaehtgens*[13]), *Sachs* und *Georgi*[14]) und *Baumgärtel*[15]) die unspezifischen Kälteflocken, also wohl auch die Flocken der B.-R. durch Wärme reversibel sind, während die Luesflocken unberührt bleiben. Wir fanden diese Erscheinung in der Form bestätigt, daß zwar in sämtlichen Röhrchen nach Brutschrankaufenthalt noch Flockung vorhanden war, diese aber in den negativen Fällen beim Schütteln verschwand und zur diffusen Trübung führte, während sie in den positiven zwar kleinflockiger wurde, doch immerhin deutlich erkennbar blieb. Bei der Herausnahme der Röhrchen aus der Zentrifuge bemerkten wir schon diesmal, daß die Häutchenbildung bei den positiven Röhrchen massiger erschien als bei den negativen, obwohl auch bei den negativen alle Extraktsuspensionsbestandteile nach oben ausgeschleudert waren, da ja die Flüssigkeitssäule vollkommen klar bei der Herausnahme aus der Zentrifuge war. Übrigens erwiesen sich sowohl die Flocken der positiven als auch der negativen Seren als ätherlöslich derart, daß nach Durchschütteln mit Äther die Medien völlig klar erschienen. Der Beobachtung über die Häutchenbildung entschlossen wir uns nochmals nachzugehen (Vers. 3). Wiederum wurden also 4 positive und 8 negative Röhrchen in üblicher Weise für den Versuch hergestellt. An diesem Versuchstage verwandten wir frisch bereitete Extraktsuspension, die also noch nicht spontan ausgeflockt war. Im übrigen genau die gleiche Versuchsanordnung, die Röhrchen wurden erst nach 1 Stunde der Zentrifuge entnommen. Dabei konnten wir folgenden Befund erheben. Alle Röhrchen waren vollkommen klar, bei den positiven stärkere Häutchenbildung, bei den negativen nur ganz zartes Häutchen. Beim Schütteln gaben die positiven die typische feine Ausflockung, bei den negativen erfolgte sofortige Auflösung des Häutchens in diffuse Trübung.

Schließlich prüften wir die B.-R. bzgl. ihrer Spezifität noch im Schüttelapparat (Vers. 4). *Gaehtgens*[16]) hat darauf hingewiesen, daß halbstündiges Schütteln bei Wa. negativen Seren im Verein mit S.-G.-Extrakt eine unspezifische, aber in der Wärme reversible Flockung ergibt. Leider stand uns nur ein Schüttelapparat älteren Systems zur Verfügung, der durch rotierende Bewegungen im Kreise, und zwar in vertikaler Richtung, die Flüssigkeit in den Röhrchen durcheinander



schüttelt. Wir wählten die größte Schüttelstärke, etwa 70 Umdrehungen pro Minute, und schüttelten so 2 sicher positive und 4 sicher negative Seren durch; und zwar wählten wir die doppelte Menge aller für die B.-R. notwendigen Aggregate, um eine größere Flüssigkeitsmenge und damit eine bequemere Ablesbarkeit zu erhalten. Zu geringe Flüssigkeitsmengen verteilen sich bei unserem Schüttelsystem zu sehr in den Röhrchen. Wir machten folgende Feststellung:

Nach 30 Min. war noch keine Veränderung nachzuweisen, überall diffuse Trübung. Nach 40 Min. wurde die Flockenbildung in den positiven Seren sichtbar, sie war nach 50 Min. deutlich ausgeprägt. Die negativen Seren wiesen nur eine diffuse Trübung auf. Nach $1^1/_2$ Stunden Dauer wurde der Versuch abgebrochen, da sich keine Veränderungen im weiteren Verlauf zeigten. Gearbeitet wurde mit frischer Extraktsuspension. Die Flocken waren auch bei dieser Versuchsanordnung von der typischen feinflockigen, gleichmäßigen Form und Größe. Ausflockung war nur bei positiven Seren vorhanden, also durchaus spezifisch.

Wir glauben durch Versuch 1 und 3 zunächst einmal erwiesen zu haben, daß die Spezifitätsbreite der B.-R. genügend groß ist. Sie ist so beschaffen, daß selbst bei Benutzung einer Zentrifuge mit anderer Tourenzahl und anderem Radius, wofern die Werte nicht allzusehr von den angegebenen abweichen, die Reaktionsausfälle spezifisch bleiben, da ja ein Längerschleudern von 15 Min. über die Angaben des Autors hinaus an der Spezifität der Resultate nichts ändert. Im allgemeinen wird es sich ja natürlich empfehlen, bei einer Tourenzahl von 1800—2500 und einem Radius von 15 cm nach etwa 20 Min. abzulesen. Aus allen Versuchen ist fernerhin sehr deutlich ersichtlich, daß der Extraktsuspension wohl die ausschlaggebendste Bedeutung bei der B.-R. zukommt. Wir möchten deshalb hier nochmals darauf hinweisen, daß wohl besser stets frisch bereitete Suspensionen zur Verwendung gelangen, da auf diese Weise etwaige unspezifische Ausfälle mit noch größerer Sicherheit vermieden werden können. Schließlich möchten wir an dieser Stelle noch auf die Beobachtung bei Versuch 2 und 3 aufmerksam machen, daß trotz Ausschleuderung aller Extraktlipoide nach oben die Häutchenbildung bei den positiven Seren massiger zu sein schien als bei den negativen. Hierauf möchten wir später kurz zurückkommen. Von Einfluß auf den Gesamtablauf der Reaktion sind u. E. nach im wesentlichen folgende 3 Komponenten:

Hauptsächlich die Herstellungsart und das Alter der Extraktsuspension, weiter die Tourenzahl und die Dauer des Zentrifugierens. Es wird aber kaum schwierig sein, durch leichtes Variieren nach der einen oder anderen Richtung hin gute Ergebnisse zu erzielen.

Was die praktische Verwendbarkeit der B.-R. anlangt, so muß gesagt werden, daß das Zentrifugieren wohl doch mancherorts einige





Schwierigkeiten machen wird. Die Zentrifugen sind vielfach nur für 6—8 Röhrchen eingerichtet, bei einer großen Zahl von Seren wird deshalb das Zentrifugieren längere Zeit in Anspruch nehmen. Dabei wäre der Stromverbrauch und die Abnutzung der Zentrifuge, weiterhin der Zeitverlust infolge des unbedingt notwendigen Austarierens der Röhrchen gegeneinander in Rechnung zu setzen. Die lange Dauer des Zentrifugierens läßt sich dadurch erheblich kürzen, daß man den Reagensgläscheneinsatz aus dem größeren Schleudergefäß entfernt und dann gleichzeitig mehrere Röhrchen etwas mit Watte oder Zeltstoff umwickelt, direkt in letzteres einsetzt. Im Gegensatz zu dieser Unannehmlichkeit soll jedoch nicht verfehlt werden zu betonen, daß die Technik im übrigen denkbar einfach ist. Bei der Extraktbereitung entstehen kaum Schwierigkeiten. Die richtige Suspensionseinstellung ist mit 0,85 proz. NaCl-Lösung bald zu erreichen. Beides würde noch mehr vereinfacht, wenn durch Ausgabe eines geprüften Herzextraktes die Flockungsbereitschaft der Suspension stets gleichbleibend eingestellt würde. Die Ablesung endlich ist äußerst bequem, leicht und in kürzester Zeit möglich. Dazu kommt noch der große Vorteil, daß bei der Reaktion der Brutschrank vollkommen in Fortfall kommt.

Auch die von *Bruck* in der Klinischen Wochenschrift 1922, Nr. 33 in seinem Aufsatz „Theoretisches und Technisches zur Serodiagnose der Syphilis" empfohlene Abänderung einer Verwendung von 10 proz. Natriumsulfat statt Natriumchlorid bei der B.-R. wurde von uns nachgeprüft. Herr Prof. *Bruck* hatte die Güte, uns bereits am 12. VII. brieflich kurz darüber zu informieren, angedeutet findet sie sich außerdem in der Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 31. — Einen tieferen Grund für die Abänderung der Versuchsanordnung vermögen wir nicht zu finden, da die Benutzung der 0,85 proz. NaCl-Lösung uns sehr befriedigende Resultate ergab. Natriumsulfat ist, wie wir glauben, eine für derartige Versuche weniger geeignete Substanz, da es sich um einen stark hygroskopischen Körper handelt, dessen Wassergehalt großen Schwankungen unterliegt, was bei der Aufbewahrung zum mindesten zu beachten ist. Weiter machte uns die Beschaffung des Natrium sulfuricum siccum einige Schwierigkeiten, da es im allgemeinen wohl wenig zu derartigen Zwecken verwandt wird. Das in den Apotheken erhältliche Präparat erwies sich als nicht brauchbar, da es zu viel Verunreinigungen in Form anderer Salze enthielt. Infolgedessen löste es sich nur bei Erwärmung zu 10 proz. Lösung auf und fiel beim Erkalten wiederum krystallinisch aus. Daraufhin verwandten wir Natrium sulfuricum cristallisatum, und zwar eine 23 proz. Lösung, um eine der 10 proz. Siccum-Lösung gleiche Konzentration zu erhalten. Hiermit bekamen wir sehr zur Ausflockung neigende Suspensionen und somit eine größere Anzahl von unspezifischen Resultaten. Schließlich wurde



uns von Herrn Prof. *Strecker* (Chem. Institut d. Universität Marburg) chemisch reines Natrium sulf. sicc. gütigst zur Verfügung gestellt. Mit diesem Präparat führten wir dann die Untersuchung von etwa 200 Seren durch. Technisch hat sich gegenüber der Kochsalzmethode nur die Art der Suspensionsbereitung geändert. Die Extraktsuspension ist aber, wie weiter oben gezeigt wurde, bei der B.-R. von ausschlaggebender Bedeutung. Ohne Zweifel macht hier die Suspensionsbereitung mehr Schwierigkeiten als bei der Kochsalzmethode, da Natr. sulf. und Extrakt sehr viel empfindlicher miteinander reagieren als NaCl und Extrakt. Dieses findet einmal in dem zu verwendenden Verdünnungsverhältnis (Natr. chlor. 1 : 1, Natr. sulf. 1 : 4) seinen Ausdruck, wobei häufiger noch nach oben oder unten variiert werden muß. Weiterhin muß man je nach Gehalt des Extrakts an Lipoiden in der Art des Zutropfens gewisse Änderungen treffen, wie ja auch der Autor selbst erwähnt. Jedenfalls ist die Zone der richtigen Suspensionseinstellung, d. h. also die Zone, in der man eine stark trübe, aber nicht geflockte oder krümelige Suspension erhält, und die allein eine scharfe Differenzierung zwischen positiven und negativen Seren gewährleistet, unseren Befunden nach nicht sehr breit. Auch ein Stehenlassen der Suspension führt bei Natr. sulf. sehr viel schneller zu Veränderungen als bei NaCl. Meist schon nach wenigen Minuten kann man ein Trüberwerden, weiterhin nach etwa $^1/_2$ bis 1 Stunde eine Spontanausflockung der Suspension beobachten. Diese schnelle Zustandsänderung in der Suspension führt u. M. nach auch zu Differenzen bei Ablesung der Resultate. Wir fanden zuweilen, daß Sera, denen sofort Extraktsuspension zugesetzt war, und die dann sofort zentrifugiert wurden, spezifische Resultate ergaben, daß jedoch Sera, denen erst nach etwa $^1/_2$ Stunde dieselbe Suspension zugesetzt wurde und die anschließend sofort zentrifugiert wurden, unspezifisch ausflockten. Da aber in der Praxis stets damit zu rechnen ist, daß Verzögerungen eintreten, so halten wir die Benutzung der Natr. sulf. für unvorteilhafter, obwohl möglicherweise noch feinere Resultate dadurch zu erzielen sind, als bei Verwendung der NaCl-Lösung, d. h. also, daß noch luetische Sera zur Ausflockung gebracht werden, die mit der NaCl-Methode nicht greifbar sind. Es kommen da wohl besonders frische Primäraffekte und latente Luesfälle in Frage. Diese Verstärkung der Flockung scheint uns jedoch eine gewisse Gefahr für die Spezifität der Reaktion mit sich zu bringen. So hatten wir bei den 200 untersuchten Seren immerhin 5 unspezifische positive Resultate. Sie betrafen Seren von Patienten, bei denen die klinische Diagnose in zwei Fällen Lungentuberkulose, in je einem Falle Lebercarcinom, Ulcus molle und akute Gonorrhöe ergeben hatte. Bei allen diesen Seren hatten wir mit der parallel dazu ausgeführten NaCl-Methode negative, also spezifische Ergebnisse. Über die Nachprüfung



der Natr. sulf.-Methode soll hier im übrigen nicht weiter berichtet werden, da unser Prüfungsmaterial dafür nicht ausreichend groß genug erscheint. Wir halten die Kochsalzmethode der Natr. sulf.-Methode gegenüber für unbedingt überlegen. Wir möchten für die Nachprüfung der letzteren nur noch kurz darauf hinweisen, daß nur chemisch reines Salz für die Versuche brauchbar ist und daß man die bei der Verwendung von Natr. sulf. sicc. zur Extraktsuspensionsbereitung notwendigen Besonderheiten genau beachten muß.

Bei der Nachprüfung der Reaktion (Kochsalzmethode) arbeiteten wir zunächst genau nach den Vorschriften des Autors. Nachdem wir jedoch an einem Versuchstage mit einer 10 Tage alten Extraktsuspension, die stark ausgeflockt war, aber nach kräftigem Schütteln wiederum diffuse Trübung zeigte, eine unspezifische Flockung bei einem hochfiebernden Fall von Erysipel und zwei fragliche Resultate bei einer Pneumonie und einem Typhus bekommen hatten, gingen wir dazu über, nur frisch bereitete Suspensionen zu verwenden. Damit erhielten wir nur spezifische Ergebnisse. Auch die oben erwähnten drei Fälle gaben bei sofortiger Nachprüfung mit frischer Suspension spezifische Resultate. Untersucht wurden im ganzen 606 Sera. Verglichen wurde mit der WaR. und der M.-D.-M. als Vertreterin der Ausflockungsreaktion. Jede Reaktion wurde getrennt von einem anderen Untersucher ausgeführt. Erst nach Feststellung der Ergebnisse wurde ein Vergleich zwischen den Resultaten der verschiedenen Methoden vorgenommen. Zur weiteren Sicherung wurden außerdem noch die klinischen Diagnosen herangezogen.

Vergleichen wir zunächst einmal die Ergebnisse der WaR. und der B.-R. — Es reagierten:

1. nach Wassermann

negativ (—)	490 Sera	= 80,86%
zweifelhaft (?)	12 Sera	} 15 = 2,48%
Eigenhemmung	3 Sera	
positiv (+)	101 Sera	16,66%.

2. nach Bruck

negativ (—)	490 Sera	= 80,86%
zweifelhaft (?)	6 Sera	= 0,99%
positiv (+)	110 Sera	= 18,15%

Wir sehen aus dieser Gegenüberstellung, daß die Anzahl der nach WaR. positiv und negativ reagierenden Seren eine weitgehende Übereinstimmung mit der Zahl der nach *Bruck* positiv und negativ reagierenden Seren aufweist. Die *Bruck*sche Reaktion hat sogar noch 1,5% mehr positive Resultate als die WaR. — Sollten diese sich als spezifisch erweisen, so könnte man sicherlich von einer Gleichwertigkeit der B.-R. sprechen.

Stellen wir weiterhin die Übereinstimmungen und Abweichungen beider Reaktionen fest, so ergibt sich folgendes Bild:

Übereinstimmend negativ	486 Sera	= 80,2%
Übereinstimmend positiv	88 Sera	= 14,52%
Übereinstimmend also insgesamt	574 Sera	= 94,72%
Abweichend	32 Sera	= 5,28%.

Die abweichenden Sera verteilen sich wie folgt:

WaR. + B.-R. — 7 Fälle. Es waren dies 4 Fälle von Lues II in Behandlung und 3 Fälle von Lues latens. B.-R. + positiv WaR. — 21 Fälle. Es waren dies Fälle von Primäraffekten, Lues II nach Behandlung und Lues latens. Die restlichen 4 Fälle wiesen entweder bei der einen oder bei der anderen Reaktion zweifelhafte Resultate auf. Sie betrafen gleichfalls Fälle von Lues.

Das abweichende Verhalten der beiden Reaktionen in den 32 Fällen findet seine Begründung in dem verschiedenartigen Reaktionstyp der Seren. Die einen (WaR. + B.-R. —) sprechen auf den Anfangs-, die anderen (B.-R. + WaR. —) auf den Endprozeß der im Serumextraktgemisch ablaufenden Vorgänge an.

Schreiten wir weiter zum Vergleich mit der M.-D.-M., so erhalten wir bei der M.-D.-M. das folgende zusammenfassende Ergebnis:

MDM		
negativ (—)	486 Sera	= 80,2%
zweifelhaft (?)	6 Sera	= 0,99%
positiv (+)	114 Sera	= 18,81%.

Es zeigt also der Vergleich mit der B.-R., daß die Resultate der M.-D.-M. und der B.-R. noch größere Übereinstimmung aufweisen, als wir sie schon beim Vergleich mit der WaR. hatten. Die M.-D.-M. weist einige positive Resultate mehr auf als die B.-R. Wir wollen hieraus nicht schließen, daß die M.-D.-M. noch etwas empfindlicher sei als die B.-R., weil mit individuellen Schwankungen in der Einstellung der Extrakte gerechnet werden muß. Der Zufall kann hier eine große Rolle spielen.

Um das Vergleichsbild noch mehr zu vervollkommnen, wollen wir jetzt ebenfalls wieder die Übereinstimmungen und Abweichungen zwischen M.-D.-M. und B.-R. feststellen. Es reagierten:

Übereinstimmend negativ	= 483 Sera	= 79,71%
Übereinstimmend positiv	= 104 Sera	= 17,16%
Insgesamt übereinstimmend	= 587 Sera	= 96,87%
Abweichend	= 19 Sera	= 3,13%.

Wir sehen also, daß die B.-R. in der Tat beim Vergleich mit den Ergebnissen der M.-D.-M. noch um etwa 2% günstiger abschneidet als beim Vergleich mit der WaR. — Das war von vornherein zu erwarten, da die B.-R. im Prinzip eine Flockungsreaktion ist. Insbesondere hat schon *Strempel*[17]) darauf hingewiesen, daß die Übereinstimmung zwischen den Flockungsreaktionen meistens etwas höherprozentig ist als die Übereinstimmung jeder Flockungsreaktion mit der WaR. —



Es liegt dies, wie wir heute mit Sicherheit sagen können, an dem Reaktionstyp der Seren, d. h. dem Umstand, daß alle Flockungsreaktionen sich auf den Endprozeß gründen. Von den abweichenden 19 Fällen waren M.-D.-M. + B.-R. — = 12 Fälle. Es handelte sich dabei 2 mal um Primäraffekte, 5 mal um Lues II nach Abschluß der Kur und 5 mal um latente Lues. Die restlichen 7 Fälle, bei denen M.-D.-M. — B.-R. + waren, betrafen 1 mal einen Primäraffekt, 4 mal Fälle von Lues II nach Behandlung und 2 mal Fälle von Lues latens. Es ist nicht ohne weiteres erklärlich, warum in dem einen Fall die B.-R., in dem anderen Falle die M.-D.-M. versagte. Es dürften sich die Differenzen durch Eigentümlichkeiten der benutzten Extrakte erklären lassen. Ist doch auch von den bei der WaR. zur Verwendung gelangenden Extrakten bekannt, daß sie trotz sorgfältiger Einstellung und trotz optimaler Reaktionsfähigkeit aus unbekannten Gründen gelegentlich versagen.

Betrachten wir schließlich das untersuchte Material noch an Hand der klinischen Diagnose. Die bei der B.-R. positiven 110 Sera verteilen sich wie folgt auf die verschiedenen Stadien der Lues:

9 Primäraffekte, 32 Fälle von Lues II vor Behandlung, 30 von Lues II nach Behandlung, 2 Fälle von Lues III, 27 Fälle von Lues latens, je 1 Fall von Lues congenita und Lues cerebri, 8 Fälle von progressiver Paralyse. Auch die 6 zweifelhaften Resultate der B.-R. betrafen sämtlich Seren, bei denen eine Lues vorlag. Es handelte sich dabei 1 mal um einen Primäraffekt, 1 mal um eine Lues II nach Behandlung und 4 mal um latente Luesfälle. Die abweichenden Resultate der verschiedenen Reaktionen untereinander sind bereits vorher bei Zusammenstellung der Ergebnisse der einzelnen Reaktionen auch auf ihre klinische Diagnose hin berücksichtigt und erläutert worden.

Unser Zahlenmaterial spricht dafür, daß die B.-R. gegenüber der WaR. und der M.-D.-M. an Spezifität und Empfindlichkeit nichts zu wünschen übrig läßt. Selbstverständlich kann ein definitives Urteil erst durch Nachprüfung an noch viel größeren Zahlenreihen gewonnen werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die B.-R. in einer Reihe von Fällen die Diagnose bei Primäreffekten früher ermöglichte als die WaR. — Desgleichen konnte bei mehreren Fällen von Lues latens die serologische Diagnose mit der B.-R. gestellt werden, während die WaR. versagte. Dieses Verhalten und die daraus resultierenden Vorteile sind auch bereits durch die Nachprüfungen der S.-G.-R. und M.-D.-M. bekannt geworden und haben nicht unwesentlich dazu beigetragen, das Ansehen der Flockungsreaktion zu heben.

Über die Liquoruntersuchung mit der B.-R. sei hier nur so viel gesagt, daß die B.-R., wie dies auch schon bei den anderen Ausflockungsreaktionen betont worden ist, in der Empfindlichkeit der WaR. nachsteht. Auch Untersuchungen im Sinne von *F. K. Georgi*[18]) führten zu keinen



besseren Erfolgen. Doch war unser Untersuchungsmaterial in dieser Hinsicht zu klein, um darüber ein abschließendes Urteil fällen zu können.

Die verhältnismäßige Einfachheit und Übersichtlichkeit der Vorgänge bei der B.-R. veranlaßte den Autor, gewisse Schlüsse aus derselben über das Wesen der Syphilisreaktionen in ihrer Gesamtheit zu ziehen (Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 33). Dabei kommt *Bruck* zu der Ansicht, daß „das Wesen der Luesreaktionen weder auf Bindungen zwischen Antikörpern und Lipoiden noch auf primären Ausfällungen von Serum- oder Extraktbestandteilen, sondern auf dem mechanischen Vorgang einer Zusammenballung feinster Lipoidteilchen durch eine im Luesserum vorhandene verklebende Komponente beruht". Unserer Auffassung nach bestätigt die B.-R. zunächst einmal die in neueren Arbeiten[19])[20])[21]) vertretene Ansicht, daß es sich bei allen Reaktionen, im Gegensatz zu der früheren Auffassung, wonach man von einer Ausflockung der positiven Seren durch den Extrakt sprach, vielmehr um eine Ausflockung der Extrakte durch die positiven Seren handelt, und zwar im wesentlichen der Extraktlipoide. Daneben kann natürlich eine Beteiligung gewisser Serumanteile wenn auch in quantitativ geringen Mengen, keinesfalls geleugnet werden. Von der Richtigkeit der Auffassung, daß es sich um eine Präcipitation der Extraktlipoide handelt, kann man sich bei der B.-R. ohne weiteres bei makroskopischer Beobachtung überzeugen. Durch den Zusatz der 0,85proz. NaCl-Lösung zum Menschenherzextrakt erhält man eine Suspension, in der sich die Extraktlipoide in einem Zustande einer fortschreitenden Vergröberung der Dispersität befinden. Dieser Prozeß führt in mehr oder weniger langer Zeit zur Spontanausflockung auch ohne Serumzusatz. Nur sind die Flocken dann keinesfalls charakteristisch, sie sind plump, von verschiedener Form und Größe, und gehen beim Schütteln leicht wieder in kolloidale Lösung. Damit soll allerdings nicht gesagt werden, daß der anfängliche Dispersitätszustand auch qualitativ wieder erreicht wäre. Erst durch Zusatz des luetischen Serums erhält das Flockenbild die charakteristische Prägung. Nach der von *Bruck* vertretenen Theorie ist dafür die verklebende Komponente verantwortlich zu machen. Sollte dies der Fall sein, und sollten die verklebenden Stoffe, wie *Bruck* aus einem seiner Versuche schließt, im Überschuß vorhanden sein, wie sollten wir uns dann erklären, daß die Verklebung der Flocken selbst bei längerem Zentrifugieren nicht fortschreitet, sondern mit der Bildung vieler kleiner und feiner Flocken halt macht? Ist überhaupt die Einführung des Begriffes „verklebende Stoffe" geeignet, unsere Vorstellungen von dem Wesen der Luesreaktion zu fördern? Als welchem Serumteil zugehörig wären diese Stoffe zu betrachten? Soll man annehmen, daß sie ein Produkt der Infektionserreger selbst oder aber veränderte Abbauprodukte der in normalen Seren vorhandenen Bestandteile sind? Wäre

es nicht besser, auch die B.-R. im Lichte früherer Forschungen zu betrachten und daran anzuschließen? So neigen doch wohl die meisten Autoren zu der Ansicht hin, daß die Alteration der Serumlipoide in luetischen Seren für den spezifischen Reaktionsablauf von ausschlaggebender Bedeutung ist. Wenn man auch diesem Prozeß infolge der Unzulänglichkeiten unserer Untersuchungsmethoden für so feine Vorgänge noch nicht wesentlich näher gekommen ist, kann man doch mit einiger Bestimmtheit auch von einer Serumlipoidveränderung sprechen, nachdem *Weißbach*[22]) in großen Versuchsreihen auf die Alteration gewisser Serumglobuline hingewiesen hat. Wahrscheinlich verlaufen beide Prozesse parallel miteinander. Auch haben *Sachs* und *Sahlmann*[23]) bereits vor einiger Zeit ähnliche Beobachtungen gemacht wie jetzt *Bruck*. Ihre Versuche ergaben damals, daß in den Flocken der S.-G.-R. ein gewisser Serumanteil vorhanden ist, dem, obwohl er quantitativ viel geringer ist, vielleicht eine funktionell bedeutsame Rolle zuzusprechen ist. Dieselben Autoren stellen an derselben Stelle fest, „daß nur ein Teil der im Luesserum vorhandenen reaktionsfähigen Komponenten bei der Niederschlagsbildung verbraucht, der größere aber noch in der Lösung enthalten ist". Ohne Zweifel besteht da eine weitgehende Analogie. Nach dem Ausfall unserer Versuche 1 und 2 wäre anzunehmen, daß auch negative Sera, wenn auch in viel geringerem Maße, solche Stoffe enthalten, da ja bei längerem Zentrifugieren und einer gewissen vorgeschrittenen, jedoch noch subvisiblen Flockung der Extraktsuspension auch diese Sera charakteristische Flocken ergaben. Auch diesen Vorgang könnte man im Sinne der oben erwähnten Autoren so deuten, daß sehr viel leichter auch weniger labilisierte Lipoide (vielleicht auch Globuline) im Sinne einer Ausflockung in Aktion treten, je weiter die Flockung im Extrakt vorgeschritten war. Vielleicht weist auch unsere Beobachtung, daß die Häutchenbildung bei positiven Seren stärker ist als bei negativen, auf die angedeutete Serumbeteiligung hin. Die von *Bruck* ausgeführten Versuche fügen sich u. E. nach ohne Zwang in den Rahmen obiger Theorie. Im Grunde genommen unterscheidet sich ja die B.-R. im Sinne theoretischer Betrachtung über das Wesen der Vorgänge bei den Luesreaktionen prinzipiell wenig von den anderen Flockungsreaktionen, weshalb man wohl auch von anderen Schlußfolgerungen in dieser Hinsicht bei ihr absehen kann.

Zum Schluß wollen wir es nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß wir uns bei Niederlegung obiger Gesichtspunkte dessen völlig bewußt sind, daß auch die neuen Luesreaktionen uns eine definitive Klärung über das Wesen des Grundvorganges bei denselben noch nicht gebracht haben. Es steht jedoch zu hoffen, daß wir durch Studium namentlich der Präcipitationsvorgänge einer Lösung des Problems schließlich zugeführt werden.



Literatur.

[1]) *Keining* und *Werner*, Dermatol. Zeitschr., im Erscheinen. — [2]) *Keining*, Dermatol Zeitschr. 30. — [3]) *Ruete*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3. — [4]) *Keining* und *Werner*, Dermatol. Zeitschr., im Erscheinen. — [5]) *Wester-Ebbinghaus*, im Erscheinen. — [6]) *Gaethgens*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1351. — [7]) *Meinicke*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1921, Nr. 6 und Dtsch. med.Wochenschr. 1920, Nr. 37. — [8]) *Sachs* und *Georgi*, Med. Klinik 1921, Nr. 33. — [9]) *Sachs*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1921, Okt. — [10]) *Gaehtgens*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33. — [11]) *Ruete*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3. — [12]) *Keining*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 5 und Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5. — [13]) *Gaehtgens*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 33. — [14]) *Sachs* und *Georgi*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3. — [15]) *Baumgärtel*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 15. — [16]) *Gaehtgens*, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1921, S. 467 und Med. Klinik 1922, Nr. 6. — [17]) *Strempel*, Med. Klinik 1921, Nr. 3. — [18]) *Georgi, F. K.*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46. — [19]) *Niederhoff*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11. — [20]) *Dold*, Arbeiten a. d. Staatsinstitut f. exp. Therapie Frankfurt 1921, Heft 14. — [21]) *Eppstein* und *Paul*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3. — [22]) *Weisbach*, WaR. und Ausflockungsreaktion. Fischer, Jena 1921. — [23]) *Sachs* und *Sahlmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 37; außerdem: *Bruck*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25 u. 31; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 33. — *Gaehtgens*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 31.



(Aus der dermatologischen Universitätsklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Professor Dr. *Jadassohn*].)

Epithelioma adenoides cysticum im Gesicht und Cylindrome am behaarten Kopf.

Von

Hans Biberstein.

(Eingegangen am 2. Oktober 1922.)

Der folgende Fall verdient aus klinisch-kasuistischen, histologischen und allgemeinpathologischen Gründen eine kurze Veröffentlichung.

Eine 34 Jahre alte Pat. gibt an, nach der ersten Impfung schwarze Pocken, nach der zweiten Masern gehabt zu haben. Als sie 20 Jahre alt war, sind die „Mitesser" aufgetreten, die auch — von 6 Geschwistern — eine ältere Schwester hat. Im Frühjahr 1918 erkrankte sie an Grippe; 2 Monate darauf trat auf der Scheitelhöhe eine rosa-gelbliche „Warze" auf; ihr folgten solche zunächst in der sagittalen Mittellinie, später auch zu beiden Seiten derselben; in der Gegend der Warzen nimmt sie ziehende Schmerzen wahr; außerdem bestehen drückende Stirnkopfschmerzen, „als ob die ganze Kopfschwarte herunter sollte"; einzelne Geschwülstchen hat sie mit der Scheere entfernt, da sie sie beim Kämmen störten. Die weitere Anamnese ist belanglos.

Pat. ist groß, kräftig; Hautfarbe blaß, *Intelligenz normal*. Auf dem behaarten Kopf, in und neben der Mittellinie finden sich ungefähr 10, hirsekorn- bis erbsengroße, haarlose, z. T. fast halbkugelig aufsitzende, z. T. abgeflachte Tumoren von rosa-bräunlicher Farbe, glatter Oberfläche und mittlerer Consistenz. Außerdem hat sie in der sonst normalen Gesichtshaut symmetrisch verteilt, mit Anhäufung der Efflorescenzen in der Schläfen-, der Nasen-Augenwinkel- und der Nasolabialregion zahlreiche leicht kugelig hervorragende miliare Knötchen von weißer bis weiß-gelblicher Farbe, aus denen nach Anritzen durch Druck kleine kugelige Gebilde entleert werden können. — An der linken Brustseite hat sie einen gewöhnlichen pigmentierten weichen Naevus.

Wir haben einen der Kopftumoren und ein Hautstückchen mit Knötchen aus dem Gesicht excidiert.

Mikroskopischer Befund.

Der *Kopftumor*, dessen Decke intakt ist, besteht aus einem feinfaserigen, ziemlich dichten Stroma, das deutlich gegen das angrenzende, viel gröbere Bindegewebe der gesunden Haut abgesetzt ist; in dem Stroma finden sich sehr zahlreiche Stränge und Nester, die von schmalen hyalinen Bändern umschlossen sind. Die den hyalinen Bändern zunächst liegenden, also peripheren Zellen dieser Ansammlungen zeigen pallisadenförmige Anordnung, während sonst unregelmäßig kubische und spindelige Zellen (ohne Stacheln) die Zapfen zusammensetzen; in einzelnen Epithelzellnestern sieht man hyaline Schollen und Capillaren, deren Wan-



dung hyalin degeneriert ist. Ganz einwandfrei ist der unmittelbare Zusammenhang der Tumormasse mit der Epidermis nachweisbar; er besteht nicht nur in breiter Verbindung, sondern es sind auch allerfeinste, selbst nur ein bis zwei Zellen breite Streifen zwischen größeren Komplexen und der Epidermis vorhanden. Ein Zusammenhang mit Haarbälgen, Talg- oder Schweißdrüsen ist nicht festzustellen. In einigen Schnitten sieht man Riesenzellen mit randständigen Kernen, die bei Verfolgung in Serienschnitten auf einen zugrunde gehenden Follikel mit Haar zurückzuführen sind. Vereinzelt, besonders am Grunde des Geschwülstchens, finden sich normale Haare und Schweißdrüsen. Diese wie auch die elastischen Fasern sind in der Nachbarschaft des Tumors normal vorhanden, fehlen aber im Zentrum des Tumors fast ganz.

Diese Geschwulst ist also als „*Spiegler*scher Tumor" zu den *Cylindromen* zu stellen. Zwei Punkte bedürfen noch einer besonderen Berücksichtigung. *Pinkus*[1]) und *Watanabe*[2]) betonen, daß nicht alle Zapfen und Nester von der charakteristischen hyalinen Membran umgeben sind; sie fanden einzelne Stellen, an denen an einer Partie des Epithelkomplexes sich ein hyalines Band eine kurze Strecke lang anlegte; besonders auffällig ist die Beobachtung an Epithelsprossen, die in deutlichem Zusammenhang mit der Epidermis stehend, diese Hyalinformation nur in einem ganz beschränkten Bezirk (ihres wuchernden Poles?) zeigen. Das konnte ich auch an dem Tumor meines Falles feststellen. *Watanabe* ist geneigt, diese Bezirke als die Übergänge des nicht hyalinen ins hyaline Epitheliom anzusehen, und in dieser Beziehung möchte ich mich ihm anschließen. Bilder, die den Typus des Trichoepithelioms repräsentieren, habe ich nicht gesehen, auch, wie erwähnt, keinen Zusammenhang mit den Follikeln, wohl aber unmittelbare Verbindungen mit dem Oberflächenepithel, bei denen — wie meist — die Frage auftaucht, ob sie primär oder sekundär sind. Ich möchte also die Frage, ob etwa auch in unserem Falle das Cylindrom aus einem Trichoepitheliom oder vielmehr aus einer anderen Epitheliomform sich entwickelt hat, nicht entscheiden.

Der zweite Punkt ist die stärkere Färbung der Kerne, die als eines der Hauptmerkmale des Cylindroms gegenüber dem Trichoepitheliom betont wird. Auch in unserem Tumor haben wir Partien, deren Kerne auffallend dunkel hervortreten; jedoch finden sich, und zwar in der Mehrzahl, unzweifelhafte Cylindromelemente mit viel weniger intensiv gefärbten, ja geradezu hellen Kernen, während die dunkleren besonders in den tiefsten Teilen des Tumors vorhanden sind.

Das *Gesichtsknötchen* ergibt ein ganz anderes Bild: schon mit bloßem Auge erkennt man cystische, mit Hornlamellen gefüllte oder leere Bildungen von bis zu $^1/_2$ mm Durchmesser. Neben diesen und noch kleineren, ebenfalls Hornlamellen enthaltenden Cysten finden sich nicht sehr

[1]) Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. **1**, 14; Arch. f. Dermatol. u. Syph. **138**, 342.

[2]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. **140**, 208.

dicht in den oberen und mittleren Partien der Cutis zerstreut Epithelstränge und -Nester, die zum Teil in deutlich erkennbarem Zusammenhange mit der Epidermis stehen. An einigen Stellen sieht man Gebilde, wie sie *Pinkus*[1]) als rudimentäre Talgdrüsen („Mantelhaare") beschrieben hat; solche Zellwucherungen finden sich auch neben einer normalen Talgdrüse am selben Haar. Nach *Pinkus* kann man in Schnitten von kleinen Hautneubildungen nicht selten, zuweilen aber auch in normaler Haut solche eigentümliche mantelförmige Haaranhänge sehen, die im Längsschnitt als längliche seitliche Epithelsprossen, im Querschnitt als Ring den Follikel umgebend, sich darstellen. Da dieser „Mantel" nicht gleichmäßig in einer Höhe der Circumferenz des Haares von der äußeren Wurzelscheide abzugehen braucht, kann der Querschnitt durch seine Abgangsstelle vom Follikel ein zur Längsachse des letzteren schräg stehendes Oval darstellen; er reicht auch nicht stets gleichmäßig weit an dem Haar herab. Je nach der Höhe des Schnittes kann er sich also als Epithelring oder Halbmond ohne (Region der oberen Abgangsstelle) oder mit Zwischenschaltung eines Bindegewebsringes um das Haar darstellen.

Die Zellzüge, die teilweise unregelmäßig in der Cutis zerstreut sind, teilweise ein Netzwerk bilden, und die Nester bestehen aus Epithelien, die in der Peripherie eine pallisadenartige Anordnung zeigen. Das Auffallendste aber an diesem Epitheliom sind die Cysten; ihre mehrschichtige epitheliale Auskleidung bilden Zellen, die nach außen zu oval bis polygonal sind und stellenweise Stachelbildung[2]) zeigen, nach innen zu sich abflachen und verhornen; die Cysten sind von konzentrischen Bindegewebszügen umgeben; viele enthalten zwiebelartig geschichtete Hornsubstanz. In der Umgebung von Cysten, deren Wand ganz oder zum Teil zugrunde gegangen ist, sieht man bindegewebige Wucherung mit Riesenzellen, unter deren Einfluß die Horncysten allmählich abgebaut werden, bis narbenartige Herde mit einzelnen Riesenzellen zurückbleiben.

Während bei einigen Cysten in einem Wandabschnitt nur eine Epithelverbreiterung besteht, gehen von anderen epitheliale Sprossen ab, die hirschgeweihartige Figuren bilden; diese Sprossen, die keinerlei Hyalinbildung zeigen, verzweigen und durchflechten sich.

Innerhalb des Epithelioms sind Follikel mit Haaren und Talgdrüsen vorhanden; ein Zusammenhang mit der Neubildung ist jedoch auch hier nicht feststellbar. Das Stroma ist ein, im Vergleich zu normalen Bezirken feinfaseriges Bindegewebe, das reichlich von sehr feinen elastischen Fasern durchzogen wird. Diese narbenähnlichen Bezirke sind elastinfrei.

Man kann also bei diesem Tumor weder von Trichoepitheliom noch von Cylindrom etwas konstatieren.

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. **41**, H. 3. 1897.

[2]) Vgl. *Winkler*, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **67**. 1903.



Bevor ich auf die einschlägigen Befunde anderer, soweit ich es nicht schon getan habe, ganz kurz eingehe, sei zur Ergänzung des Gesamtbildes der *Nervenbefund* wiedergegeben, den ich der Güte des Herrn Geheimrat *C. S. Freund* verdanke. Außer den oben genannten subjektiven Symptomen ist objektiv feststellbar: „Cutane Hyperästhesie linear resp. strichförmig verlaufend für Berührungen und Nadelstich am Schädel im Bereich der Warzen und an der Streckseite des rechten 2. und 3. Fingers, am Handrücken im zugehörigen zweiten Spatium interosseum, in der strichförmigen Verlängerung nach oben in einer Linie an der Rückseite des rechten Vorder- und Oberarmes und in der Verlängerung dieser Linie am Nacken bis zur Wirbelsäule. Gehör und Sehvermögen gut; keine Schwindelgefühle, keine Ohnmachten und Krämpfe; Haut- und Sehnenreflexe o. B. Keine schmerzhaften Druckpunkte.“ Daraus ergibt sich *kein irgendwie sicherer Anhaltspunkt für irgendwelche Beziehungen zum Zentralnervensystem*, woran bei den multiplen Gesichtstumoren wegen der bekannten Erfahrungen bei der *tuberösen Sklerose* und der *Pringle*schen Krankheit zu denken ist.

Da die Literatur über die Cylindrome und über das Epithelioma adenoides cysticum auch in ihren Einzelheiten durch *Friboes*[1]) und *Ricker* und *Schwalb*[2]) zusammengestellt worden ist, möchte ich bloß auf einige Punkte hinweisen.

1. Bezüglich *der Entstehung der Affektion* wird in unserem Falle für die Tumoren des Capillitiums die *Grippe* ursächlich angeschuldigt; auch bei dem *Poncet*schen[3]) Falle und dem von *Koulnieff*[3]), *Mulert*[3]) und einem von *Frieboes*[3]) wurde die Entstehung gleicher Tumoren resp. deren beschleunigtes Wachstum auf eine überstandene Infektionskrankheit bezogen, während bei *Seitz*[3]) auf ein Ekzem, bei *Dubreuilh* und *Auché*[3]) auf eine Gravidität, bei *Spiegler*[3]) und einem anderen *Frieboes*schen[1]) Fall auf ein Trauma hingewiesen wird.

2. Eine *Vererbung*, die in den Mitteilungen von *Ancell*[3]), *Barret* und *Webster*[3]), *Rafin*[3]) und *Spiegler*[3]) betont wird, konnte ich bei unserer Patientin *für die Cylindrome* nicht eruieren.

3. Andererseits aber ist, wie in den Fällen von *Brooke*[4]), *Fordyce*[4]), *Csillag*[4]), *Dohi*[4]), *Werther*[4]), *Wolters*[4]), *Mc. Donagh*[4]) und *Bacher*[5]) das benigne Cystepitheliom auch bei unserer Patientin *familiär* (und zwar bei einer Schwester der Patientin) vorhanden. Dies entspricht der aus der Literatur ersichtlichen Bevorzugung der Frau für die disseminierte Form des *Brooke*schen652 Epithelioms (ct. *H. W. Siemens*, Virchows Arch. Bd. 238, H. 2, S. 200), da nur *Dohi*, *Werther*, *Wolters* und *Bacher* vom Befallensein auch männlicher Familienmitglieder berichten.

4. Das *milienartige Aussehen* der disseminierten benignen Cystepitheliome ist zuerst von *Balzer* und *Ménétrier*[4]) beschrieben worden; jedoch vermißte ich in meinem Fall die von ihnen erwähnten Gefäß-

---

[1]) Beiträge zur Klinik und Histopathologie der gutartigen Epitheliome. S. Karger, Berlin 1912.

[2]) Die Geschwülste der Hautdrüsen. S. Karger, Berlin 1914.

[3]) Zit. nach *Frieboes*, s. 1.

[4]) Zit. nach *Ricker* und *Schwalb*, s. 2.

[5]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. **141**. 1922.



erweiterungen in der Hautdecke der Geschwülstchen. In dem *Fordyce*schen Falle saßen außerhalb und innerhalb der Knötchen Milien. Das milienartige Aussehen überhaupt betonen *Gaucher* und *Gastou*[1]) und *Bacher*, für einzelne Bezirke *Kleintjes*[1]).

5. Das gleichzeitige Vorhandensein der beiden geschilderten Typen benigner Epitheliome bei demselben Individuum hat auch *Friboes*[2]), wenn auch nicht in so strenger Sonderung nach behaartem Kopf und Gesicht, beobachtet. *Pinkus* sah klinisch *Spiegler*sche Tumoren auf dem Kopf und Epitheliomata adenoidea cystica im Gesicht eines Mannes; mikroskopisch konnte er an kleinsten Tumoren den Zusammenhang zwischen Oberflächenepithel, Epith. ad. cyst. und Cylindrom feststellen und in Modellen veranschaulichen; diese und die histologischen Bilder sind von *Watanabe* ausführlich veröffentlicht; auf Grund des histologischen Befundes kommt er zu dem Schlusse, daß man nach dem klinischen Aussehen den histologischen Charakter nicht bestimmen kann. Hier wäre darauf hinzuweisen, daß schon *Winkler* auf Analogien der *Spiegler*schen Kopfhauttumoren mit den benignen Cystepitheliomen aufmerksam macht: familiäres Vorkommen, zum Teil wenigstens nachgewiesene Abstammung von den epithelialen Gebilden, multiples Vorkommen (übrigens auch im Gesicht) und Symmetrie. „Es kann sehr wohl sein, daß die beiden Gruppen noch durch Übergänge mit einander verknüpft werden, zumal auch bei der Gruppe *Brooke-Fordyce* der behaarte Kopf nicht verschont wird."

Gerade mit Rücksicht auf die angeführten Befunde scheint mir unser Fall erwähnenswert, in dem die verschiedenen, in *Pinkus*' Fall lokal kombinierten histologischen Formationen vollständig getrennt und für die einzelne Körpergegend charakteristisch zu sein scheinen. Es erinnert auch dieses Vorkommen an analoge Beobachtungen bei Naevis — und zu den naevusartigen Bildungen rechnen doch wohl die meisten Autoren jetzt auch sowohl das Epithelioma adenoides cysticum als auch die *Spiegler*schen Kopftumoren. Es würde zu weit führen, auf diese ganze Frage einzugehen, — es sei nur betont, daß (worauf schon *Jadassohn*[3]) bei seinem Fall von an den verschiedenen Lokalisationsstellen histologisch differentem, systematisiertem Naevus hingewiesen hat), „wenn überhaupt die Bedingungen zu Entwicklungsstörungen gegeben sind, am selben Individuum an einem Teil des Körpers die eine Anomalie, an einem andern eine ganz andere vorhanden sein kann"; und zwar denkt *Jadassohn* an die Möglichkeit, daß „die einzelnen Bestandteile der Haut an den verschiedenen Teilen des Körpers nicht zu gleicher Zeit sich ausbilden". Die Entwickelungs-

[1]) S. Seite 431, Note 2.
[2]) S. Seite 431, Note 1.
[3]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. **33**, 355.



anomalie, gleichviel ob man sie auf das Keimplasma oder auf intrauterine Störung zurückführt, kann also an einer Stelle die eine, an der anderen die andere, an einer dritten eine Kombination beider bedingen. Speziell bezüglich der Neurinome hat *E. Hoffmann*[1]) seinen Standpunkt dahin präzisiert, daß bei ihnen die Fragestellung so getroffen werden kann, „ob eine gemeinsame sehr frühe Keimstörung vorliegt in der Art, daß die Ursprungszellen der Epidermis und des Nervensystems noch vor ihrer Differenzierung frühzeitig eine örtliche Alteration erlitten haben". So kann die Kombination anscheinend so differenter Formen wie in unserem Falle, so können die verschiedenen Hautanomalien bei *Pringle*scher und *Recklinghausen*scher Krankheit wenigstens einigermaßen unserem Verständnis näher gebracht werden.

---

[1]) Dermatol. Zeitschr. 24, 295. 1917.

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. *Ludwig Merk*].)

Unsere Todesfälle während und nach Salvarsanbehandlung.

Von
Dr. Friedrich Fritz,
1. Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 2. Oktober 1922.)

Noch immer ist der Kampf für und wider das Salvarsan und seine Derivate nicht zum Stillstand gekommen. Namentlich sind es die Salvarsantodesfälle, die den Gegnern des Mittels immer wieder eine neue Handhabe zu seiner Bekämpfung bieten. Bei Durchsicht der ins Ungemessene angeschwollenen, kaum mehr zu überblickenden Salvarsanliteratur wird man freilich so manchen Todesfall finden, als dessen Ursache fälschlich das Salvarsan beschuldigt wird. Ich möchte hier nur auf die von *Mentberger*[1]) zusammengestellten 274 Salvarsantodesfälle hinweisen, bei denen *Schmitt*[2]) gezeigt hat, daß ein größerer Teil zweifellos in gar keinem Zusammenhange mit der Anwendung des Salvarsans stand. Viele Unglücksfälle waren wohl durch technische Fehler und Nichtbeachtung der Kontraindikationen bedingt. Es mag auch vorgekommen sein, daß verdorbenes Salvarsan angewendet wurde. So hat *Skutetzky*[3]) auch auf Grund der Erfahrungen an unserer Klinik darauf hingewiesen, daß bei Sprüngen in der Ampulle die Zersetzung des Salvarsans viel rascher eintritt als die Farbänderung, so daß die Zersetzung übersehen werden kann. Eine Stütze für seine Annahme findet er in den Salvarsantodesfällen, deren klinische Symptome mehr das Bild einer echten Arsenvergiftung zeigen.

Ich möchte nun nachstehend über 7 Todesfälle berichten, die an unserer Klinik während und nach Neosalvarsanbehandlung beobachtet wurden. Zwei davon waren jedoch außerhalb der Klinik injiziert worden. Bei Anwendung von Altsalvarsan trat kein solcher Unglücksfall ein. Ein nach Silbersalvarsanbehandlung beobachteter Todesfall wurde bereits von *Arzt*[4]) veröffentlicht.

1. Protokoll Nr. 849/1921. Josef M., 1891 geborener, lediger Arbeiter. Spitalaufnahme am 7. VII. 1921.

Aus der Vorgeschichte: Angeblich vor 3 Monaten Geschwür an der rechten Gliedseite, das sich langsam vergrößerte. Vor 14 Tagen bemerkte Pat. mehrere offene Stellen an der Eichel und ging deshalb zu einem Arzte, der ihn der Klinik überwies.



Aus dem Status praesens: 165 cm groß, 60 kg schwer. Lues II. Herz- und Lungenbefund ohne Besonderheiten. Harn o. B. Spirochaetae pal.: +. WaR. im Blut: ++++, im Liquor: —.

Aus Verlauf und Behandlung: Am 9. VII. wird mit einer Schmierkur zu 2 g grauer Salbe täglich begonnen. Am 15. VII. erhält Pat. 0,9 Neosalvarsan. Keine Temperatursteigerungen.

Am 25. VII. das zweite 0,9 Neosalvarsan. Temperaturen normal. Dem Pat. wird tags darauf in dringender Angelegenheit ein Ausgang bewilligt. Am 28. VII.: Pat. kam erst in der Nacht betrunken heim und erbrach nach Angabe des Wärters stark nach Alkohol riechende Massen. Auf Befragen gesteht Pat. ein, daß er den Ausgang zu einem Exzeß in Baccho et Venere mißbraucht habe. Er habe neben anderen alkoholischen Getränken auch $^1/_2$ l Schnaps konsumiert. Um 10 Uhr vormittags steigt die Temperatur unter plötzlichem Schüttelfrost bis 37,7. Sonst fühlt sich der Kranke wohl. Ab 3 Uhr nachmittags treten heftigste Kopfschmerzen und häufigstes Erbrechen ein. Einige Stunden später klagt Pat. über Sehstörungen. Er schrickt heftig zusammen, wenn man ans Bett tritt und ihn anspricht. Bewußtsein jedoch nicht getrübt. Pupillen auffallend weit, träge Reaktion. Puls verlangsamt. Die Temperatur sinkt allmählich bis auf 36,3. Um 9 Uhr abends treten am ganzen Körper klonisch-tonische Krämpfe auf. Bewußtsein etwas getrübt. Puls kräftig. Nach Mitternacht tritt vollkommene Bewußtlosigkeit ein. Pat. liegt mit angezogenen Knieen ruhig da. Ab 4 Uhr morgens häufen sich die Anfälle. Koma besteht weiter. Puls 140, stark gespannt. Allmählicher Temperaturanstieg auf 37,5. Um 7 Uhr früh wird der Kranke der Nervenklinik übergeben.

Aus der von der Nervenklinik freundlichst überlassenen Krankengeschichte ist zu entnehmen: Am 28. VII. um 7 Uhr früh sofortige Lumbalpunktion. Erhöhter Druck, Blutbeimengung (arteficiell?). Im Liquor: Keine Lymphocyten, eine große Anzahl roter Blutkörperchen. Phase I: +++. Goldsol: Ganz leichte Lueskurve mit starker Blutbeimengungszacke. WaR.: —. Nachher liegt Pat. ruhig da. Gesicht verfallen und farblos. Leichte Cyanose des ganzen Körpers. Puls 156, groß, weich. Atmung 44. Keine Reaktion auf Anruf. Cornealreflexe fehlen. Tricepssehnenreflex lebhaft. Bauchdeckenreflexe fehlen. Bauch eingesunken, Membrum erigiert. Finger-Daumenreflexe nicht auslösbar. Kniesehnenreflex auslösbar, beiderseits Dorsalklonus. Bei passiver Bewegung der Beine deutlicher Widerstand, der dann bald wieder weicht. Pupillen untermittelweit, gleichweit, beiderseits gute Lichtreaktion. Passive Bewegung des Kopfes ohne Widerstand. Tonisch-klonische Krämpfe in beiden oberen Extremitäten. Über beiden Lungenflügeln grobes Rasseln, über dem linken auch deutliches Knarren.

Im Laufe des Vormittags hatte der Kranke einige Anfälle. Zu Mittag vollkommene Schlaffheit, keine Zuckungen. Protrahiert trennendes Exspirium mit Rasseln. Hin und wieder schnappende Atemzüge. Puls kaum mehr fühlbar, fadenförmig. Um 1 Uhr mittags tritt der Tod ein. Bei der Obduktion ergab sich: Akutes Oedem der Meningen und Schwellung des Gehirns. Zahlreiche kleinste punktförmige Hämorrhagien zerstreut in der Hirnsubstanz, besonders aber in der Rautengrube und im Dorsalrückenmark, das in seiner Struktur stark geschädigt ist. Daneben fleckige Hyperämie der Hirnsubstanz im allgemeinen. Hämorrhagische Pneumonie in beiden Lungen-Unterlappen. Hämorrhagien im Epicard und Endocard. Exzentrische Hypertrophie des linken Herzens. Geringe Sklerose der Aorta. Blutungen und trübe Schwellung der Leber und der Nieren. Chronischer Magen-Darmkatarrh mit zahlreichen kleinsten frischen Schleimhautblutungen. Rötung und Schwellung der regionären Lymphdrüsen. Geringer Status lymphaticus mit Schwellung der Zungenbalgdrüsen und Darmfollikel. Kein Thymusgewebe nachweisbar. Sonstige Befunde belanglos.

Wir sehen hier das typische Bild einer Encephalitis haemorrhagica, wie sie als Todesursache nach Salvarsan vielfach beschrieben wurde. Besonders bemerkenswert erscheint es mir, daß die encephalitischen Symptome nach einem schweren Alkoholmißbrauch auftraten. Da der Mann sicherlich schon früher Alkoholiker war und daher seine Capillaren wahrscheinlich geschädigt waren, dürfte es sich bei ihm um eine kombinierte Wirkung des Neosalvarsans und des Alkohols gehandelt haben. Übrigens kann auch der Alkohol allein Encephalitis hervorrufen. Ich möchte hier die bei Schnapstrinkern beobachtete Polioencephalitis acuta haemorrhagica superior (*Wernicke*) erwähnen. Auch *Neisser*[8]) warnt bei Besprechung von Encephalitisfällen nach Arsenophenylglyzin vor dessen Anwendung bei Alkoholikern, da durch alle Arsenikalien mit so hohem Prozentsatz an Arsen die parenchymatösen Schädigungen und der Gewebszerfall, die schon durch anderweitige Ursachen vorhanden sind, ins Ungemessene gesteigert werden.

Auch *Almkvist*[9]), *Dreyfus*[10]) und *Kerl*[11]) sehen bei ihren Salvarsantodesfällen im Alkoholismus eine der Mitursachen. *Weinberg*[12]) berichtet von 2 Alkoholikern, die nach kleinen Salvarsandosen schwer kollabierten. Er vermutet als Ursache des Kollapses Hyperämie und Diapedese. Ich selbst sah einmal einen kräftigen 30jährigen Mann mit Lues I, der starker Trinker war, nach Injektion von 0,45 Neosalvarsan unter schweren Kollapserscheinungen zusammenstürzen. Rasche Erholung.

Außer dem Alkoholismus erscheint mir bei dem oben beschriebenen Encephalitisfalle der bei der Sektion gefundene chronische Magendarmkatarrh und der, wenn auch geringe, Status lymphaticus besonders erwähnenswert.

2. Protokoll Nr. 908/1918. Julius K., 1895 geborener, lediger Leutnant i. d. R. (Kaufmann).

Spitalaufnahme am 1. VI. 1918.

Aus der Vorgeschichte: Im Mai 1918 bekam Pat. eine Sklerose am Gliede und begann am 13. V. in einem Militärspitale für Geschlechtskranke eine antiluetische Kur. WaR. bereits schwach positiv. Er machte 25 Einreibungen zu 3 g, erhielt 3 Injektionen von Hg salicylicum zu 0,1 g und außerdem bis zum 15. VI. 3,3 g Neosalvarsan in 5 Einspritzungen (1 mal 0,45; 1 mal 0,6; 3 mal 0,75). Die Behandlung verzögerte sich etwas durch eine Stomatitis. Am 19. VI. ist im Vormerkblatt des Militärspitals verzeichnet: „An der Brust- und Bauchhaut, später auch an anderen Hautstellen anfänglich zerstreute, später zusammenfließende Quaddeln." Der Zustand wird zunächst als „Urticaria" später als „Ekzem" bezeichnet. Nach 25 Einreibungen wird die Kur als beendet erklärt und Pat. am 1. VII. unserer Klinik überwiesen. Hier gibt er noch an, daß der Ausschlag einem seit 14 Tagen bestehenden Abführen, das von Fieber begleitet war, gefolgt sei.

Aus dem Status praesens: 168 cm groß, ziemlich gut genährt. Die gesamte Haut mit Ausnahme des behaarten Kopfes und der Fußsohlen mit linsen- bis kronenstückgroßen roten, schuppenden Flecken bedeckt, die ineinander verfließen. Nur an den Unterschenkeln und Unterarmen sind die Flecke getrennt. Temperatur 37,8, Puls 108. Häufige Stühle. Harn trotzdem phosphatreich, Eiweiß



in Spuren. Gedrückte Stimmung, Todesahnung. Bettlägerig. Sonstiger Befund belanglos.

Aus dem Verlaufe: Unter fleißigem Bädergebrauche geht das Erythem sichtlich zurück. Die häufigen grünlich verfärbten Stühle (bis zu 15 täglich) führen zur Annahme einer Ruhr. Die in zwei Laboratorien vorgenommene Stuhluntersuchung bestätigt dies aber nicht. Auch Typhus und Paratyphus seien auszuschließen. Die Temperaturen schwanken regellos zwischen 37,2 und 38,9. Nahrungsaufnahme und Eßlust werden immer geringer. Pat. wird zusehends schwächer. Am 9. VII. 1918 morgens starke Atemnot. Herzschwäche. Um 10 Uhr vorm. stirbt der Kranke.

Bei der Sektion ergab sich vor allem: Follikuläre abscedierende ulzeröse Dysenterie; seröser Dünndarmkatarrh. Ferner: abscedierende Pyelonephritis beiderseits, beginnende lobuläre Pneumonie. Ausgebreitete capilläre Blutungen im linken Lungenunterlappen. Chronischer Milztumor. Hyperplasie der Milzfollikel, der Follikel im Zungengrunde und im Oesophagus. Thymus in einem 7 : 2 : 0,5 cm lappigen Gebilde erhalten. Braune Herzatrophie bei juveniler Sklerose der Aorta. Infantilismus. Im Gehirn-Rückenmarkbefund heißt es: Innere Hirnhäute zart, mäßig blut- und flüssigkeitsreich. Basale Hirngefäße o. B. Hirnsubstanz von guter Konsistenz, im Mark von geringem Blutgehalte, hier und da gerötet, auch die Zentralganglien befleckt. In den nicht erweiterten Ventrikeln etwas klares Serum. Rückenmarkshäute unverändert. Rückenmark von guter Konsistenz, ziemlich massig. Schnittfläche glatt und nicht vorquellend. Nur in der Mitte des Brustmarkes zeigt sich in der weißen Substanz links knapp neben der Commissura anterior eine feine nadelspitzartige Blutung. Im Bereiche des Lendenmarkes mehrere kleinste, feinste, auch in der grauen Substanz liegende Hämorrhagien. Dabei quillt die graue Substanz etwas vor. Die Farbe ist leicht gelblich und die Zeichnung etwas unscharf.

An unserer Klinik wurde sowohl die Rückenmarksschädigung als auch das Erythem zweifellos als Giftwirkung des Neosalvarsans und zwar vor allem seines Arsenbestandteiles aufgefaßt, für deren Zustandekommen die Darmerkrankung (Dysenterie) von Wichtigkeit war. Wir nahmen an, daß das zum Teile durch den Darm ausgeschiedene Neosalvarsan im kranken Darme durch weitere Zersetzung giftig wird und nach Wiederaufsaugung schwere Schädigungen hervorruft. Die gleiche Vermutung spricht auch *Stühmer*[14]) aus. Auch *Lube*[15]) nimmt bei Schilderung eines Salvarsantodesfalles bei einer Nichtluetischen eine von der Leber- und vom Darmtrakt ausgehende Arsenvergiftung an. *Hirsch*[16]) berichtet von einem Todesfall nach Salvarsan, bei dem einige Wochen vorher eine nervöse Erschlaffung des Intestinaltraktes festgestellt worden war. Sicherlich hat aber auch bei unserem Falle der Status thymo-lymphaticus eine Rolle gespielt.

3. Protokoll Nr. 366/1918. Martin Sch., 1884 geborener, verheirateter Kaufmann.

Spitalaufnahme am 2. III. 1918.

Aus der Vorgeschichte: Pat. trat am 9. XI. 1917 wegen 2 hellergroßer Geschwüre am Eichelrücken in Behandlung eines Arztes. WaR. am 15. XI.: —; am 13. XII. ergab sich Spur einer Hemmung. Am 25. XII. waren die mit Jodoform und Lapissalbe behandelten Geschwüre endlich überhäutet, die Leistendrüsen hart und vergrößert. Heftige nächtliche Kopfschmerzen. Am 28. XII. war die WaR. ++++. Nun begann der Arzt am 31. XII. mit einer antiluetischen Kur. Im



Laufe von 6 Wochen bekam Pat. 10 Einreibungen zu 2 g, 8 verschieden starke Quecksilbereinspritzungen (Hg salicyl. und Embarin) und 3,3 g Neosalvarsan in 6 Einspritzungen. Bereits am 8. II. begann die Haut an Händen und Füßen anzuschwellen und sich zu röten. Das Erythem verbreitete sich rasch über den ganzen Körper. Der Kranke fühlte sich matt und schwach, konnte sich kaum auf den Beinen erhalten und klagte über Gefühllosigkeit in den Händen und Füßen. Dabei bestanden Fieber, häufige Durchfälle und starker Durst. Während der folgenden Tage trat keine wesentliche Veränderung des Zustandes ein. Die Epidermis begann sich allmählich in großen Fetzen abzublättern. Das Bewußtsein war nicht getrübt. Sonst ließ sich noch erheben, daß der Pat. immer „sehr nervös und aufgeregt" gewesen sei und deswegen von verschiedenen Nervenärzten behandelt wurde.

Am 2. III. 1918 wurde der Kranke plötzlich benommen, zeigte Sprachstörungen und wurde deshalb unserer Klinik überwiesen.

Aus dem Aufnahmebefunde ist zu entnehmen: mittelgroß, mager. Bewußtsein nahezu völlig getrübt. Pat. ist nur durch laute Zurufe für einige Minuten aufzuwecken, erkennt aber den ihn behandelnden klinischen Arzt. Gesamte Körperhaut teigig verdickt, stark gerötet, großblättrig schuppend. Sichtbare Schleimhäute, soweit bei dem Bewußtlosen untersuchbar, frei. 40 Atemzüge, röchelnd. Herzdämpfung verbreitert, Spitzenstoß außerhalb der Mamillarlinie. Herztöne sehr leise, setzen zeitweilig aus, 120—140. Radialpuls kaum fühlbar. Temperatur 36,6. Über dem hinteren und unteren Lungenanteil groß- und mittelblasige Rasselgeräusche, stellenweise Knisterrasseln und leichte Dämpfung. Bauch eingezogen und weich. Reflexe gesteigert. Haut allenthalben überempfindlich, auf Kneifen ausgebreitete Abwehrbewegungen. Leichte Ptosis und Facialisparese beiderseits. Die engen Pupillen reagieren kaum. Sprache lallend, sehr schwer verständlich.

Am 2. III. ist Pat. um 9 Uhr abends vollkommen bewußtlos. Am 3. III. tritt um 5 Uhr früh der Tod ein.

Bei der Obduktion ergab sich: Akute Myelitis und Nephritis. Lobuläre Pneumonie. Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen, der Zungenbalgdrüsen, Tonsillen und der Darmfollikel. Akute Enterocolitis catarrhalis. Der Hirn- und Rückenmarksbefund besagt: Weiche Hirnhäute durchsichtig, zart, etwas blutreich. Groß- und Kleinhirn ziemlich blutreich, sonst ohne Veränderung. Zeichnung der Medulla oblongata deutlich. Rückenmark von guter Konsistenz, Zeichnung in der ganzen Länge, nach abwärts zunehmend, verwaschen. Weiße Substanz besonders in den Hintersträngen etwas grau, aber nicht scharf begrenzt. Graue Substanz unscharf begrenzt, im unteren Dorsal- und Lendenmark injiziert.

Auch dieser Fall wurde von uns als eine Vergiftung durch das im Darme zersetzte Neosalvarsan erklärt. Mir erscheint auch hier der vorgefundene Status lymphaticus von ganz besonderer Bedeutung. Da sich in beiden Fällen auch schwere Nierenveränderungen vorfanden, ist meines Erachtens an eine Quecksilberschädigung auch zu denken. Ebenso könnte wohl die akute katarrhalische Enteroeolitis des letzten Falles durch das Quecksilber bedingt sein. Es dürfte sich also in beiden Fällen um eine kombinierte Quecksilber-Salvarsanschädigung gehandelt haben. *Mayr-Thieme*[17]) haben auf die Möglichkeit hingewiesen, daß bei Versagen der Nieren durch Quecksilberschädigung eine Rückwirkung auf die Arsenausscheidung hervorgerufen werden könne. Nach ihrer Erfahrung waren bei kombinierten Schädigungen immer die primär sichtbaren Erscheinungen solche von seiten der Quecksilber-



vergiftung, woraus sie allerdings nicht ableiten wollen, daß das Quecksilber erst den Boden vorbereite, auf dem das Salvarsan deletär wirken könne. Wir haben auf Grund dieser beiden Todesfälle alle Magen-Darmerkrankungen bei Luetikern vor der Salvarsanbehandlung immer ganz besonders beachtet.

Protokoll Nr. 128/1918. Eduard K., 1876 geborener, verheirateter Soldat.

Spitalaufnahme am 22. I. 1918.

Aus der Vorgeschichte: Seit 6 Jahren verheiratet. Die Gattin hatte keine Früh- oder Fehlgeburten. 3 Kinder, von denen eines an einem unbekannten Ausschlag, ein zweites an Diphtherie starb. Pat. war starker Raucher, lebte aber sonst mäßig. Letzter Coitus angeblich im August 1917. Im November 1917 fingernagelgroßes Geschwür an der Vorhaut, das unter ärztlicher Behandlung angeblich in 3 Tagen verheilte. Ende November Schluckbeschwerden, die bald wieder verschwanden. Kurz darauf „Kratzen im Halse" und Heiserkeit. Anfangs Januar 1918 Untersuchung in der hiesigen Kehlkopfklinik, wo Lues festgestellt wurde. WaR.: ++++. Mitte Januar begann es auch am After zu „brennen". Pat. wurde nun unserer Klinik überwiesen.

Aus dem Status praesens: Groß, mittelkräftig, blaß. Lues II. Über beiden Lungenspitzen abgedämpfter Klopfschall, über der linken Spitze nach Hustenstößen ganz vereinzelte kleinblasige Rasselgeräusche. Im Röntgenbilde ist die linke Spitze deutlich, die rechte etwas verdunkelt.

Aus Verlauf und Behandlung: Am 23. I. vormittag Lumbalpunktion. Pandy und Nonne: —. 16 weiße Blutzellen im Kubikmillimeter. WaR. im Liquor: —. Nachmittag Temperatursteigerung bis 40,2; abends 40,1. Am 24. I. vormittag normale Temperatur, die sich nachmittag bis auf 38,1 erhob. Als Ursache der Steigerung wird die Spitzenerkrankung angenommen. Am 25. I. wird eine Schmierkur zu 2 g täglich begonnen. Vormittag 0,9 Neosalvarsan. Temperatur bis 37. Harn stets o. B.

Am 4. II. die zweite Neosalvarsaneinspritzung zu 0,9. Temperaturanstieg bis 39,2, ebenso am nächsten Tage.

Am 6. II. meldet der Krankenwärter, daß der Pat. das Essen verweigere und auf Fragen überhaupt nicht antworte, während er sonst so gesprächig sei. Der herbeigerufene Arzt findet den Kranken im Bette mit Händen und Füßen herumschlagend. Gesichtsausdruck furchtsam und ängstlich. Der Kranke stößt mit unverständlichen Worten den Arzt und Wärter von sich, will aus dem Bette springen und kann nur mit größter Anstrengung zurückgehalten werden. Ab und zu, wenn er etwas erschöpft ist, verkriecht er sich ängstlich unter die Bettdecke und hält sie krampfhaft über den Kopf gezogen. Auf Anrufen reagiert er überhaupt nicht. In diesem Zustande wird Pat. der Nervenklinik übergeben.

Außer den beiden Neosalvarsaneinspritzungen hatte Pat. im ganzen 13 Einreibungen durchgeführt.

Aus der von der Nervenklinik freundlichst überlassenen Krankengeschichte ist zu entnehmen:

Zum Unterschiede zum bisherigen Verhalten bleibt der Kranke ruhig im Gitterbett liegen, zieht die Decke übers Gesicht und kümmert sich um nichts. Gesicht kongestioniert, starker Schweißausbruch am ganzen Körper. Schließlich wird Pat. etwas zugänglicher. Die Frage nach Kopfschmerz oder Schwindel wird verneint. Sprache bebend, undeutlich.

Aus den Gesprächen: (Geschlafen?) Ich weiß nicht wie. (Was für ein Tag?) Ich glaube —, ja, ja. (Was für ein Beruf?) Ja, machten. (Vorgezeigte Uhr) Die —, asdann, dadadadann — Os, eine Os. Pupillen ziemlich weit, rund, ungestört rea-

gierend. Linke untere Gesichtshälfte um eine Spur schlaffer. Zunge weicht nach rechts ab und zittert fein. Sonst an den Hirnnerven nichts zu sehen. Puls 132. Finger-Daumen-Reflex beiderseits gut auslösbar, ebenso die übrigen Reflexe an beiden oberen Gliedmaßen. Bauchdecken- und Scrotalreflex symmetrisch. Kniesehnen- und Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft. Keine Kloni, Spasmen oder erkennbare Lähmungen.

Die Gattin des Pat. sah niemals ähnliche Anfälle bei ihm. Auch von sonstigen Krankheiten weiß sie nichts zu berichten.

7. II. 1918. Am Vorabend wurde eine Augenspiegeluntersuchung versucht. Dabei wurde der Kranke wieder sehr unruhig, ängstlich erregt, warf sich im Bette herum, zappelte mit den Beinen, schnaubte und war ganz unzugänglich. Um 10 Uhr abends stieß er einen Schrei aus. Um 12 Uhr nachts Anfall, der mit einem lauten Schrei begann, dann Einsetzen von Schüttelbewegungen am ganzen Körper. Der Arzt findet den Kranken bewußtlos, ruhig liegend, stridorös atmend, mit Schaum vor dem Munde. Die weiten Pupillen reagieren nicht. Fingerdaumenreflex fehlt beiderseits, ebenso Bauchdeckenreflex. Knie- und Achillessehnenreflexe dagegen sehr lebhaft. Bei Dorsalflexion des rechten Fußes mitunter einige klonische Stöße. Kein Patellarklonus. Bis 2 Uhr früh noch 3 Anfälle, beginnend mit einem Schrei, an den sich tonisch-klonische Krämpfe anschließen. Kein Harnabgang. Puls sehr beschleunigt. Um 8 Uhr morgens liegt Pat. ruhig da. Hörbares Rasseln beim Atmen. Gesicht blaß. Lidspalten halb geöffnet. Ganz matte Cornealreflexe. Pupillen reagieren auf Licht. Wechselnder Tonus in den oberen Gliedmaßen. Zeitweises Strecken und dann Beugen des Ellbogengelenkes nur mit großer Mühe überwindbar. Ähnlicher Zustand der unteren Gliedmaßen. Temperatur 38,4. Auf Anrufen keine Reaktion.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergibt: Rechte Papille mäßig gerötet, gut begrenzt. Linke Papille stärker gerötet. Gefäße beiderseits normal. Um 11 Uhr abends tritt der Tod ein.

Die Leichenöffnung ergab: Lobuläre Pneumonie in beiden Unterlappen, beginnende fibrinös-eitrige Pleuritis. Status thymo-lymphaticus. Tänien im Dünndarm. Bemerkenswert ist auch hier das Vorhandensein einer flachen, 20 g schweren Thymus im vorderen Mediastinum.

Im Gehirn-Rückenmarkbefund heißt es: Dura blaß, durchscheinend. Weiche Hirnhäute blaß, zart, durchscheinend, gut abziehbar. Gyri entsprechend breit, oberflächlich glatt, normaler Windungstypus. Gehirn 1395 g schwer; Ventrikel nicht erweitert, wenig klaren Liquor enthaltend. Hirnstamm, Brücke, Medulla ohne Befund. Kleinhirn blaß, von normaler Konsistenz. Großhirn gut bluthältig. Rinde entsprechend breit, Marksubstanz rein weiß, gute Konsistenz. Rückenmark von guter Konsistenz. Außer Blässe der Marksubstanz kein auffallender Befund.

Wir nahmen bei diesem Falle an, daß anscheinend eine Epilepsie ausgelöst wurde, von der die Vorgeschichte nichts weiß. Über einen ähnlichen Todesfall nach Silbersalvarsan, der noch durch eine Erythrodermia exfoliativa kompliziert war, berichtet *Riecke*[19]). Dabei fand sich sowohl in unserem als auch im *Riecke*schen Falle das Gehirn frei. Vielleicht hätte in unserem Falle aber doch eine genaue histologische Untersuchung des Gehirns, die leider nicht vorgenommen wurde, Veränderungen ergeben. So erscheint er auch recht dunkel. Jedenfalls möchte ich auch hier ganz besonders auf den bei der Sektion gefundenen Status thymo-lymphaticus verweisen.



5. Protokoll Nr. 828/1914. Amalia B., 1894 geborene, ledige Fabrikarbeiterin. Spitalaufnahme am 4. XI. 1914.

Die Vorgeschichte ergibt nicht besonderes. Letzte Menses am 15. V. 1914. Erster Verkehr im 20. Lebensjahr. Seit Mitte Oktober „Ausschlag".

Aus dem Status praesens: Lues II. Gonorrhoebefund negativ. Harn o. B. Schwangerschaft am Ende des VI. Lunarmonats.

Aus Verlauf und Behandlung: Bis 4. XII. 30 Schmiertage zu 2 g grauer Salbe, 3 mal 0,1 Hg salicyl. und 3 mal 0,9 Neosalvarsan. Pat. verbleibt ohne weitere Behandlung bis zur Aufnahme in die Gebäranstalt an der Klinik.

Am 15. XII. bekommt sie eklampsieartige Anfälle, über die nähere Aufzeichnungen fehlen, und stirbt in der Nacht auf den 16. XII.

Die Leichenöffnung ergab: Akute hämorrhagische Nephritis. Blutungen im Gehirn, den Lungen und Magen. Akuter Milztumor. Schwellung der Zungenbalg-, Cervical- und Bronchialdrüsen und der Tonsillen. Schwangerschaft im 7. Monat.

Bemerkenswert erscheint das Vorhandensein einer bis an den unteren Rand der Schilddrüse reichenden, den obersten Teil des Pericards noch bedeckenden Thymus, die punktförmige Blutungen zeigt.

Im Gehirnbefund heißt es: Dura gespannt, glatt, geringer Blutgehalt. Weiche Hirnhäute mäßig blutreich, zart. Gyri an der Konvexität stark abgeplattet. An der Hirnoberfläche keine Blutungen. Basilargefäße zart. Hirnsubstanz sehr weich, leicht zerreißlich, mäßig bluthaltig, sehr stark durchfeuchtet. Ventrikel nicht erweitert, enthalten wenig klaren Liquor. Im Ependym des linken Seitenventrikels einzelne feine punkt- und strichförmige Blutungen, die größte derselben unter dem Ependym gelegen, etwa 3 mm groß, am Caput des Nucleus caudatus. Am Schnitt im Putamen beiderseits einzelne kleinste Blutungen, ebenso links im Centrum semiovale in den den Stammganglien benachbarten Partien. In der grauen Substanz der Brücke unterhalb der Vierhügelplatte ebenfalls kleinste Blutungen. Rinde überall blaß, 3—4 mm breit, zeigt nirgends Blutungen.

Der Nierenbefund besagt: Niere rechts kaum vergrößert, Kapsel gut ablösbar, Oberfläche glatt und stark injiziert. Am Schnitt Zeichnung verwaschen. Markpyramiden und Rinde blutreich. Rinde weich, sich etwas vorwulstend. Brüchigkeit vermehrt, Transparenz stark herabgesetzt. Mikroskopisch: Glomeruli groß, sehr weite Schlingen, sonst o. B. Tubuli contorti vielfach ohne Kernfärbung, Epithel gegen das Lumen unscharf abgegrenzt, trüb, oft so geschwollen, daß kein Lumen mehr vorliegt. In der Basis der Zellen vielfach feintropfiges Fett. Manche Tubuli contorti, besonders aber die recti, speziell in der Marksubstanz, mit kernlosen, zu Zylindern komprimierten Epithelien erfüllt. Manche Tubuli recti erweitert, mit bräunlichen hyalinen Zylindern erfüllt. Interstitium etwas ödematös, von einzelnen Leukocyten durchsetzt. Gefäße weit, strotzend gefüllt. Nierenbecken und Ureter o. B. Die linke Niere zeigt dieselben Veränderungen noch etwas hochgradiger.

Auch dieser Fall ist kaum klarzustellen. An unserer Klinik war man der Meinung, daß die Erscheinungen der Eklampsie derart im Vordergrunde stehen, daß eine Neosalvarsanvergiftung auszuschließen sei. Nun ist aber nach *Wechselmann*[20]) eine Differentialdiagnose zwischen Eklampsie und Salvarsanvergiftung bei der Schwangeren kaum zu stellen, denn auch pathologisch-anatomisch ist die Analogie zwischen den beiden sehr weitgehend. Bei beiden handle es sich um eine Diapedese der roten Blutkörperchen aus den mehr chronisch geschädigten, hyalin degenerierten Capillaren im Gehirne. Sowohl bei der Encephalitis haemorrhagica als auch bei der Eklampsie finde sich diese hyaline

Gefäßdegeneration auch in anderen Organen. Ich möchte mich deshalb mehr der Auffassung anschließen, daß es sich um eine Eklampsie gehandelt habe, da sich die leider nicht näher beschriebenen „eklampsieartigen“ Anfälle erst 11 Tage nach Beendigung der antiluetischen Kur zeigten. Ob die schwere Schädigung der Nieren vielleicht doch mit der kombinierten Quecksilber-Neosalvarsanbehandlung in Zusammenhang zu bringen ist, läßt sich kaum entscheiden. Erwähnenswert erscheint mir auch hier der Status thymolymphaticus.

6. Protokoll Nr. 1340/1917. Marie N., 1894 geborene, verheiratete Frau. Spitalaufnahme am 19. IX. 1917.

Aus der Vorgeschichte: Mit 8—9 Jahren Blasenleiden, das sich in starken Schmerzen vor und beim Harnen äußerte. Dies trat bis zu den ersten Menses im 13. Lebensjahre 1—2mal jährlich durch 6—8 Wochen auf. Seither beschwerdefrei. Menses immer regelmäßig. Erste Geburt vor $2^1/_2$ Jahren. Kind lebt und ist gesund. Letzte Menses am 15. VIII. 1917. Letzter Coitus am 12. VIII. 1917. Sonstige Anamnese belanglos. Aus der Familienanamnese ist erwähnenswert, daß der mit 60 Jahren an einem Magenleiden verstorbene Vater ein starker Alkoholiker war.

Aus dem Status praesens: Gewicht 45 kg. Lues II. WaR. im Blute: ++++, im Liquor: —. Pandy und Nonne: +. 434 weiße Blutzellen im Kubikmillimeter. Im Harn nichts pathologisches.

Aus dem Verlauf und der Behandlung: Schmierkur zu 2 g grauer Salbe täglich. Am 20. IX. 1917 das erste 0,9 Neosalvarsan, das gut vertragen wird. Am 30. IX. das zweite Neosalvarsan zu 0,9. Nach 10 Stunden Temperatur 38,3, die rasch zur Norm zurückkehrt.

Am 2. X. Pat. wegen Schwindelanfällen ans Bett gefesselt. Zunge belegt; seit 2 Tagen kein Stuhl, daher Einlauf. Temperatur bis 37,7. Am 8. X. ist folgendes verzeichnet: In der Nacht vom 3. zum 4. X. trat bei der Kranken, die schon seit der letzten Neosalvarsaneinspritzung über Schwindel und Kopfschmerzen klagte, eine Lähmung beider Beine ein. Sensibilitätsstörungen waren nicht nachweisbar, ebenso waren die Patellarsehnenreflexe, Achillessehnen- und Plantarreflexe vorhanden. Temperatur normal. Am 6. X. Hinzutreten von Blasenstörungen in Form unwillkürlichen Harnabganges. Obstipation, die weder durch Karlsbader Salz noch durch Einlauf behoben werden kann. Am 7. X. morgens starker Meteorismus. Mit dem Katheter werden 2 Liter Harn entleert. Harn hochgestellt, von Phosphaten getrübt, kein Eiweiß. Patellarsehnenreflexe abgeschwächt. Achillessehnen- und Plantarreflexe erhalten. Taktile Anästhesie der unteren Körperhälfte etwa vom 8. Dorsalsegment abwärts und Analgesie etwa vom 11. Dorsalsegment ab. Es handelt sich anscheinend um eine hauptsächlich vom 8. Dorsalsegment nach abwärts lokalisierte Myelitis haemorrhagica. Die heute (8. X.) vorgenommene Lumbalpunktion ergibt 1,5 ccm Liquor. Pandy stark positiv. Im Kubikmillimeter 870 weiße und 2020 rote Blutkörperchen. Beginnender Decubitus am Kreuzbein. Jede antiluetische Therapie wird ausgesetzt. Täglich mehrere Stunden Wasserbett.

16. X. Seit 4 Tagen kein Stuhl. Bauch aufgetrieben, gespannt, leicht druckschmerzhaft. Nervenbefund unverändert. Rechts neben der Kreuzbeinspitze ein kreuzergroßes Druckgeschwür. Außerdem durch Druck der Bettdecke beginnender Decubitus über beiden äußeren Fußknöcheln, der Außenseite der rechten Ferse und an beiden großen Zehen. Abendtemperatur bis 37,8. Gestern um 3 Uhr nachm. 38,7. Heute nach Einlauf nachmittag reichlich Stuhl. Harn flockig getrübt, Eiweiß in Spuren, keine Nierenelemente.



23. X. Subjektives Wohlbefinden. Zunge glatt, gerötet, feucht, fast eine linqua geographica mit Zahneindrücken. Schlaf ausreichend und tief. Appetit zufriedenstellend. Stuhlgang auf Einlauf jeden 2. Tag. Harn muß durch Katheter entleert werden. Phosphatreich, Eiweiß in Spuren, kein Zucker. Am 18. X. wurde eine leichte Druckempfindlichkeit im 3. Brustwirbelfortsatz gefunden. Die Kranke klagt über besonders in der Nacht auftretende anhaltende Schmerzen, die in der Schulter beginnen und bis in die rechten Fingerspitzen ausstrahlen. Warme Tücher mildern die Schmerzen, durch die der sonst gute Schlaf gestört wird. Unterleib leicht aufgetrieben. Lähmungserscheinungen unverändert. Plantarreflexe recht deutlich, Patellarreflexe so gut wie nicht auszulösen. Druckgeschwüre rein. 3. Brustwirbelfortsatz heute weniger druckempfindlich. Wegen der nächtlichen Schmerzen von heute ab täglich 2 g Jodkali.

27. X. Die Sensibilitätsstörungen haben sich wesentlich zurückgebildet. Willkürliche Bewegungen in den Beinen noch nicht möglich, dagegen gesteigerte reflektorische Ansprechbarkeit der Muskulatur der unteren Extremitäten.

29. X. Die Schmierkur zu 2 g wird wieder aufgenommen.

30. X. Die Temperaturen halten sich zwischen der Norm und 37,6. Bisher 16 g Jodkali, nach dessen Einnahme sich bald die Schmerzen im rechten Arm legten. Nach Abnahme des warmen Verbandes traten sie aber wieder auf. Die Gegend des 2. und 3. Brustwirbelfortsatzes druckempfindlich. Die Kranke verbringt einige Stunden außer Bett.

6. XI. Zustand nicht wesentlich verändert. Bis heute 30 g Jodkali, das ausgesetzt wird. Heute die 9. Einreibung. Das Druckgeschwür am Kreuz nahezu überhäutet.

13. XI. Temperaturen abends zuweilen 37,8. Heute die 14. Einreibung. Die Kur wird, da das Krankheitsbild unverändert bleibt, ausgesetzt.

17. XI. Aus der schlaffen Lähmung hat sich allmählich eine spastische entwickelt. Aktive Bewegungsfähigkeit fehlt. Cystitis unverändert. Decubitus am Kreuz noch nicht völlig überhäutet. Trotz gelegentlichen abendlichen Temperatursteigerungen bis 37,9 ist das Allgemeinbefinden gut. Wegen bisher noch nicht eingetretener Menses vaginale Untersuchung, die Schwangerschaft im 3. Monat ergibt. Trotz eindringlichstem Abraten der Ärzte nimmt der Gatte die Frau am 17. XI. in häusliche Pflege.

Am 11. XII. 1917 wird Pat. von der hiesigen Nervenklinik aufgenommen. Aus der freundlichst überlassenen Krankengeschichte ist zu entnehmen: Große jauchige stinkende Druckgeschwüre in der Kreuzgegend und an beiden Trochanteren. Septischer Allgemeinzustand. Hohes Fieber. Beide Beine ohne willkürliche Bewegung, Beugekontrakturen (Hüft- und Kniegelenke). Sprunggelenke plantarflektiert. An den Fersen gegen die Achillessehnen übergreifende Druckgeschwüre. Die Bauchmuskeln spannen sich nicht beim Pressen. Bauchdeckenreflexe fehlen, nur links oben matte Zuckung. Kniesehnenreflexe durch den hochgradigen Beugerspasmus gehemmt, aber auslösbar. Achillessehnenreflexe wegen des Decubitus nicht prüfbar. Hypästhesie von einer, einen Querfinger über dem Nabel verlaufenden Linie nach abwärts. Spitz wird überall erkannt. Incontinentia alvi et urinae.

3. I. 1918. Zustand nicht wesentlich verändert. Beginnende Pneumonie über beiden Unterlappen.

In der Zeit vom 18. XI. 1917 bis 10. I. 1918 muß Pat. abortiert haben.

Am 10. I. 1918 starb die Pat.

Die Sektion ergab: Fibrinös-eitrige Pneumonie beider Unterlappen mit fibrinöser Pleuritis rechts bei eitriger Bronchitis. Hämorrhagische gangräneszierende Endometritis, fibrinös-hämorrhagisch-eitrige Cystitis, eitrig-hämorrhagische Pye-



litis mit einem großen Abszeß in der rechten Niere. Gangräneszierender Decubitus. Anämie des Gehirns und der übrigen Organe. Sklerotische Degeneration der Hinterstränge, hauptsächlich des untersten Dorsal- und Lumbalmarkes. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Der Gehirn-Rückenmarkbefund besagt im besonderen: Weiche Hirnhäute blaß und zart. An der Innenseite einzelne bis erbsengroße Blutungen. In den Sinus flüssiges, zum Teil locker geronnenes Blut. Basale Hirngefäße zart. Hirnsubstanz sehr blaß, einzelne erweiterte Gefäße. In den nicht erweiterten Ventrikeln wenig klare Flüssigkeit. Rückenmark im Hals- und oberen Dorsalbereiche mit deutlicher Zeichnung. Im untersten Dorsal- und Lumbalmark Zeichnung deutlich verwaschen, an manchen Stellen die graue Substanz ohne scharfen Unterschied in die weiße übergehend, stellenweise härtere Partien fühlbar. Rückenmarkhäute ohne Befund.

Wir maßen in diesem Falle vor allem der Schwangerschaft ganz besondere Bedeutung bei. Die Ansichten über die Salvarsanbehandlung während der Schwangerschaft sind allerdings sehr verschieden. *Wechselmann*[20])[21]) mahnt zur größten Vorsicht bei der Behandlung Schwangerer, die er nie früher injiziert, bevor er nicht die *Schlayer*sche Funktionsprüfung der Nieren mit Milchzucker gemacht hat. Auch bei klinisch normalen Fällen seien oft Nierenschädigungen im Sinne einer Gefäßalteration vorhanden. Eine wesentliche Insuffizienz der Nieren sei eine absolute Kontraindikation der Salvarsanbehandlung. Ganz besondere Vorsicht sei auch gegen das Ende der Schwangerschaft am Platze. Überhaupt sollen Gravide nur mit kleinen Dosen, womöglich epifascial, behandelt werden. Auch *Plaut*[22]) ist der Meinung, daß der Salvarsantod durch Schwangerschaft und Nierenschädigung begünstigt wird. *Benario*[23]) rät bei Behandlung Gravider zu den geringsten Dosen und mahnt auch zur größten Vorsicht im 2. Drittel der Schwangerschaft. *Spiethoff*[24]) führt die zweite Hälfte der Gravidität als Kontraindikation der Salvarsanbehandlung an. Auch nach *Stühmer*[25]) sind Schwangere besonders gefährdet. Dem gegenüber sieht *Schmitt*[2]) durch das Salvarsan eine günstige Beeinflussung der Schwangerschaft. Auch *Zumbusch*[26])[27]), der über einen Todesfall an Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan bei einer Schwangeren berichtet, mißt der Gravidität bei einer Schwangeren mit gesunden Nieren keine besondere Bedeutung bei und findet die Zahl der Todesfälle nicht so häufig als *Wechselmann*.

Es ließen sich noch eine ganze Reihe von Autoren für und wider die Salvarsanbehandlung Gravider angeben, doch würde dies zu weit führen. Zweifellos ist in unserem Falle die schwere Rückenmarkschädigung auf das Neosalvarsan zu beziehen, wenn es auch nicht direkt den Tod, der an Sepsis erfolgte, bedingt hat. Auf Grund der Erfahrungen an den unter 5. und 6. beschriebenen Fällen werden an unserer Klinik Schwangere nicht mehr mit Salvarsan behandelt, ja selbst während der Menses wird niemals injiziert. Ich möchte jedoch ausdrücklich erwähnen, daß ich anderweitig Schwangere zu jeder Zeit der Gravidität mit Neosalvarsandosen von 0,3 und 0,45 behandelte, ohne besondere



Zwischenfälle erlebt zu haben. Über ganz ähnliche Rückenmarksschädigungen durch Salvarsan wie bei unserem letzten Falle berichten z. B. *Wolff-Mulzer*[28]) und *Socin*[29]).

7. Protokoll Nr. 102/1922. Gisela S., 23 Jahre alte ledige Kontoristin. Spitalaufnahme am 12. I. 1922.

Aus der Vorgeschichte: Im Jahre 1918 angeblich Bluthusten, der 1—2 Monate pausierend bis heute anhält. Derzeit ist er nicht vorhanden. Im selben Jahre auch wegen Herzbeutelentzündung und Herzerweiterung Spitalsbehandlung. 1920 schwere Grippe, nachher wegen Herzbeschwerden neuerdings Spitalsbehandlung.

Im August v. J. wegen Gonorrhoe in Privatbehandlung. Vor 5 Wochen Grippe, seit 1 Woche Schmerzen im Schultergelenk, im Halse und im rechten Ohre. Pat. suchte deshalb am 3. I. 1922 die hiesige medizinische Klinik auf, wo sie mit Umschlägen von essigsaurer Tonerde, mit Natrium salicylicum und Salol behandelt wurde. Da diese Behandlung keinen wesentlichen Erfolg zeitigte und bei der Kranken Anzeichen von Lues gefunden wurden, erfolgte ihre Transferierung an unsere Klinik. Letzter Coitus Mitte Dezember v. J. Letzte Menses am 25. XII. 1921.

Aus dem Aufnahmebefunde ist zu entnehmen: Klein, grazil, Gewicht 38,5 kg. Lues II. Die Spinae scapulae und die Akromioklavikulargelenke beiderseits stark druckschmerzhaft, aktive und passive Beweglichkeit eingeschränkt. Bei Bewegungen in den Kniegelenken werden Schmerzen angegeben. Keine Druckschmerzhaftigkeit. Gonorrhoe. Uterus etwas vergrößert, retroflektiert, fixiert. Adnexe beiderseits, besonders links vergrößert, stark druckschmerzhaft. Harn leicht getrübt, sonst o. B. Herzdämpfung etwas nach rechts verbreitert. Herztöne etwas leise, begrenzt. Zweiter Pulmonalton stärker akzentuiert. Puls regelmäßig, ziemlich kräftig. Über den Lungen vereinzelt feuchte Rasselgeräusche.

Der Befund des Zentralröntgeninstitutes besagt: Keine pathologischen Veränderungen an den Gelenken. Keine Atrophie des Skeletts. Lungenbefund annähernd normal. Herz beträchtlich vergrößert, namentlich linke Kammer, linker Vorhof und rechte Kammer. Schräger Herzdurchmesser 14,5 cm statt 12 cm. Rechter Hilusschatten pulsiert kräftig.

WaR.: ++++.

Pat. erhält wegen der Gelenks- und Knochenschmerzen, die besonders nachts sehr heftig sind, 2 g Jodkali täglich. Die Gonorrhoe wird behandelt.

Aus dem weiteren Verlaufe: Beginn mit einer Schmierkur von 2 g täglich. Temperaturen schwanken seit 18. zwischen 37 und 38,4. Als ihre Ursache wird die Erkrankung der Adnexe angenommen. Am 27. I.: Bis zum heutigen Tage 30 g Jodkali, das nun ausgesetzt wird, da die nächtlichen rheumatoiden Schmerzen schon lange geschwunden sind. Die Quecksilberbehandlung mußte am 25. I. nach 9 Einreibungen wegen Stomatitis unterbrochen werden. Temperaturen der letzten Tage nicht über 37,5.

Am 30. I. erhält Pat., da die Temperaturen gestern normal waren, um 11 Uhr vorm. eine Neosalvarsaneinspritzung und zwar mit Rücksicht auf den Herzbefund nur 0,45. Kurze Zeit nach der Injektion tritt Cyanose und Atemnot ein. Puls kaum tastbar, stark beschleunigt. Die Kranke wirft sich unruhig im Bett herum. Bewußtsein nicht getrübt, kein Klagen über Schmerzen. Nachmittag verstärkt sich die Atemnot. Die Temperatur steigt allmählich bis 38,2. Puls kaum fühlbar, fliegend, wird auf 2 ccm Campher deutlich, 160. Um 6 Uhr gibt die Kranke an, daß sie sich wohl fühle. Um 8 Uhr abends sind die Pupillen maximal weit, sehr träge reagierend. Atmung beschleunigt, oberflächlich. Puls kaum mehr zu fühlen, wird aber auf 2 ccm Campher wieder gut tastbar.



Um 9 Uhr 40 tritt ganz plötzlich der Tod ein.

Die Leicheneröffnung ergab: Anämie des Gehirns bei sonst normalem Befund. Tuberkulose der linken Lungenspitze. In der rechten Lunge ein haselnußgroßes Gumma. Bronchitis. Subepikardiale Blutungen. Exzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels. Auffallend enge Aorta. Endocarditis verucosa der Pulmonalklappen. Hypertrophischer Magenkatarrh. Chronischer Dünn- und Dickdarmkatarrh. Stauung und trübe Schwellung der Nieren. Pyosalpinx beiderseits. Besonders hervortretender Status lymphaticus.

Im vorliegenden Falle wäre wohl mit Rücksicht auf den Herzbefund und die vor kurzem überstandene Grippe jede Neosalvarsanbehandlung überhaupt zu unterlassen gewesen. Hierzu kam noch der bei der Obduktion gefundene hochgradige Status lymphaticus. Es setzten auch sofort nach der intravenösen Einspritzung von 0,45 Neosalvarsan, einer nach den Anschauungen unserer Klinik geringen Dosis, die Erscheinungen des angioneurotischen Symptomenkomplexes ein und unter dem Bilde einer Herzinsuffizienz trat schon nach 11 Stunden der Tod ein. Man könnte hier wohl an eine Jarisch-Herxheimersche Reaktion denken. Die bei der Obduktion gefundene Anämie des Gehirns bei sonst normalem Befunde könnte allerdings auch auf eine letale Hirnschwellung, wie sie von *Pinkus*[30]) beschrieben wurde, hinweisen, obwohl das klinische Bild nur motorische Unruhe, aber keine Bewußtseinstrübung zeigte. Berichtet doch auch *Stühmer*[31]), daß bei einem Falle mit hochgradiger Hirnschwellung nach Neosalvarsaninjektion, bei dem trepaniert und die Pia gestichelt wurde, die Veränderungen am Gehirn bei der Obduktion ganz geringfügig waren. Namentlich fanden sich keine Blutungen. Leider kann ich in unserem Falle wohl makroskopisch, aber nicht mikroskopisch Blutungen im Gehirn ausschließen, da mir der histologische Befund fehlt. Über ähnliche Todesfälle bei Herzkrankheiten berichten unter anderen *Spiethoff*[24]) [32]) und *Martius*[33]).

Der Vollständigkeit halber möchte ich hier noch kurz den von *Arzt*[4]) veröffentlichten Todesfall nach Silbersalvarsannatrium, der auch an unserer Klinik zur Beobachtung kam, erwähnen.

Der durch ein morbiliformes Exanthem, Ikterus und eine Grippeinfektion komplizierte Fall kam schließlich 33 Tage nach der letzten Silbersalvarsaninjektion zum Exitus. Da der Obduktionsbefund Septicopyämie als Todesursache ergab, lehnt *Arzt* einen direkten Zusammenhang des letalen Ausganges mit dem Silbersalvarsan ab, hält aber unbedingt an einem Zusammenhang der Nebenerscheinungen Ikterus und Exanthem mit der Silbersalvarsanbehandlung fest. Eine Beziehung zwischen Grippe und Salvarsantod, über die *Loeb*[34]) Betrachtungen anstellt, läßt sich bei unserem Falle kaum ableiten.

Die Deutung der Salvarsantodesfälle ist wohl recht schwierig. Darum ist auch der Widerstreit der Meinungen über diese Frage besonders groß. Ich möchte nur die wichtigsten anführen. Als *Wechselmann*[35]) im bakterienreichen und schlecht destillierten Injektionswasser die Ursache der Giftwirkung des Salvarsans gefunden zu haben glaubte, neigte



man fast allgemein dieser Ansicht zu. Die Lehre vom Wasserfehler fand auch durch die Untersuchungen von *Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*[36]), die mit Bacterium coli arbeiteten, eine wesentliche Stütze. Selbst *Ehrlich*[37]) maß dem Wasserfehler besondere Wichtigkeit bei. Demgegenüber stellten aber *Marschalkó-Veszprémi*[38]) fest, daß die Endotoxine der banalen Wasserbakterien die Giftigkeit des Salvarsans so geringgradig erhöhen, daß ihnen eine praktische Bedeutung nicht zukomme. Auch *Finger*[39]), *Matzenauer-Hesse*[40]), unsere Klinik und andere lassen den organischen Wasserfehler nicht gelten. Von manchen Autoren wurde auch der anorganische Wasserfehler bei nicht einwandfreiem Glase als besonders schädlich beschuldigt. Doch auch diese Ansicht wird z. B. von *Nobel*[41]) verworfen. Es sei hier noch die Meinung *Müllers*[17]) erwähnt, der vermutet, daß bei der Salvarsanbehandlung erst durch den Wasserfehler Magen-Darmstörungen verursacht werden, die eine Art intestinaler Autointoxikation darstellen und nun ihrerseits durch Bildung irgendwelcher, uns derzeit unbekannter toxischer Substanzen die schweren Gehirnerscheinungen hervorrufen.

Sehr viele Autoren glauben bei ihren Salvarsantodesfällen in der toxischen Wirkung des Mittels selbst, vor allem wegen seines Gehaltes an Arsen, das als Blut- und Gefäßgift bekannt ist, die Ursache zu finden. Ich will nur einige wenige anführen. So erklären *Busse-Merian*[7]) ihren Fall unter Hinweis auf die schon halb in Vergessenheit geratene Literatur über die Organveränderungen bei Arsenikvergiftung durch die toxische Wirkung des eingebrachten Mittels und zwar im wesentlichen des Arsenbestandteiles. Auch *Kohrs*[42]), *Marschalkó-Veszprémi*[38]), *Lesser F.*[43]), *Hahn-Fahr*[44]) und *Gaucher*[45]) sind im wesentlichen der gleichen Meinung. Ebenso faßt *Dreyfus*[46]) die Reaktion nach der 1. oder 2. Injektion mit Latenzzeit von einem oder mehreren Tagen als eine sekundär arseno-toxische auf. Daß dabei eine gewisse Überempfindlichkeit eine Rolle spiele, nehmen zahlreiche Autoren an. *Zieler*[13]) sieht in den nach Salvarsan auftretenden Exanthemen ein Zeichen einer Arsenidiosynkrasie und zwar einer erworbenen, durch Kumulation geweckten. Diese Kumulation könne als funktionelle schon nach einer einzigen Injektion auftreten. Angeborene Idiosynkrasie wurde nicht beobachtet. Auch *Plaut*[22]), *Lesser F.*[43]), *Löwy*[47]), *Lissauer*[48]), *Fischer*[5]), *Hirsch*[16]) und viele andere messen der Überempfindlichkeit, individuellen Anlage oder persönlichen Disposition wichtige Bedeutung bei.

Man dachte auch daran, daß die im Anschluß an Salvarsaneinspritzungen auftretenden Zustände scheinbar in das Gebiet der Anaphylaxie gehören. Diese Erwägungen veranlaßten z. B. *Stühmer*[25]) [26]) zur Aufstellung seiner Oxydtoxintheorie. Hiergegen wandten sich u. a. *Zieler*[13]), *Zumbusch*[26]) und *Reif*[57]). Auch *Kolle-Schlossberger-Leupold*[58]), die diesbezüglich Versuche an Mäusen anstellten, fanden

Ergebnisse, die eine Parallelisierung der eigentlichen anaphylaktischen Erscheinungen und der akut tödlichen Wirkungen und Nebenerscheinungen, die nach Salvarsan auftreten, nicht zulassen.

Die Vermutung, daß bei den Salvarsantodesfällen eine Arsenvergiftung vorliegt, wird von einigen Autoren, z. B. *Almkvist*[9]), *Fischer*[49]) *und Zumbusch*[26]) nicht geteilt.

Gegen die Annahme einer Salvarsanvergiftung bei der Encephalitis haemorrhagica spricht sich auch *Pinkus*[30]) aus. Er faßt die Fälle von Encephalitis (Hirnschwellung) nach Salvarsanbehandlung als Reaktionserscheinungen syphilitischer Stoffe auf, die durch den Anstoß des stark wirkenden Mittels angeregt wurden. Sie seien der Jarisch-Herxheimerschen Reaktion zuzurechnen. Auf die Jarisch-Herxheimersche Reaktion führen z. B. auch *Leredde-Jamin*[50]) und *Hoffmann*[51]) ihre Todesfälle zurück.

Manche Autoren, wie z. B. *Pürckhauer-Mauss*[52]), *Fischer*[5]) und *Truffi*[53]) sehen in den Endotoxinen, die aus den durch das Salvarsan abgetöteten Spirochäten frei werden, ein wichtiges Moment. Ich möchte hier auch den latenten Mikrobismus *Edmund Hofmanns*[54]) [55]) erwähnen, der annimmt, daß die im Körper vorhandenen Keime durch das Salvarsan im Sinne einer Verstärkung der Giftwirkung beeinflußt werden. Einen ähnlichen Gedanken spricht *Loeb*[34]) über die Beziehung von Salvarsantod und Grippe aus.

Eine ganz besondere Bedeutung bei dem Zustandekommen der Salvarsanunglücksfälle wird auch der Dosierung zugesprochen. So hängen namentlich beim Neosalvarsan nach *Meirowsky*[59]) [60]) die Todesfälle mit der hohen Dosierung zusammen. Es mahnen daher die Mehrzahl der Autoren zu kleinen Dosen. Ich kann hier nur einige, z. B. *Pinkus*[30]), *Kromayer*[61]), *Bruhns*[62]), *Hoffmann A.*[51]), *Leredde*[63]), *Dreyfus*[10]) und *Corlett*[64]) anführen. Man könnte auch bei unseren Todesfällen in der hohen Dosierung eine Ursache erblicken. Nun spielt aber nach den Erfahrungen unserer Klinik die Dosierung keine Rolle. Bei uns wurde immer die *Ehrlich*sche Höchstdosis (0,6 Salvarsan und 0,9 Neosalvarsan) eingehalten und durch Einschaltung eines Zwischenraumes von 9—10 Tagen einer Anreicherung der Metallverbindung ausgewichen. Nach unserer Ansicht ist die Überempfindlichkeit von der Dosierung unabhängig. Bei der Salvarsantherapie handelt es sich nicht um große, nicht um kleine, sondern um zwecksichere Dosierung. Wenn die hohen Dosierungen wirklich so gefährlich wären, als allgemein angenommen wird, dann müßten an unserer Klinik in den letzten 12 Jahren eine Unzahl von Todesfällen vorgekommen sein. Uns hat die Erfahrung gelehrt, daß bei genauer Beobachtung der Kontraindikationen in hohen Dosierungen kaum eine besondere Gefahr zu erblicken ist. Es wurden ja auch viele Todesfälle nach mittleren und kleinen Dosierungen beobach-



tet. Deshalb sieht z. B. *Wechselmann*[65]) in der Festsetzung einer Höchstdosis keinen besonderen Nutzen. Berichten doch z. B. *Leredde* u. *Jamin*[50]), daß sie Injektionen mit sehr hohen Dosen machten (bis 1,5 Neosalvarsan), daß sie aber unter 3777 Injektionen nur bei einem Paralytiker nach 0,15 Neosalvarsan einen Todesfall sahen. *Weigeldt*[66]) erwähnt, daß eine tuberkulöse Patientin mit sekundärer Lues versehentlich 3 g Neosalvarsan injiziert bekam und dies anstandslos vertrug. Ich beobachtete bei einem älteren Manne mit Aortitis luetica, der aus Versehen im Verlaufe von 16 Stunden 2 mal 0,9 Neosalvarsan erhielt, keinerlei Nebenerscheinungen.

Französische Autoren, namentlich *Milian*[67]), *Sergent*[68]) und *Bernard*[69]) sehen die Ursache der Salvarsantodesfälle in einer Insuffizienz der Nebennieren. Man suchte daher durch Adrenalininjektionen zu helfen. Tatsächlich berichtet z. B. *Klewitz*[70]) über ein günstiges Ergebnis, während *Bruhns-Loewenberg*[71]) keinen Erfolg sahen.

Auf die Bedeutung von Lebererkrankungen für das Zustandekommen der Salvarsantodesfälle hat z. B. *Dreyfus*[10]) hingewiesen. Wenn die Gefahr in Niere und Gehirn liege, so sitze die Krankheit in der Leber. Auch *Heinrichsdorff*[6]) berichtet über Leberschädigungen durch Salvarsan.

Auch durch zahlreiche Versuche an Tieren trachtete man der Lösung der Frage bei Salvarsantodesfällen näherzukommen. *Marschalkó-Veszprémi*[38]) fanden im Tierexperiment, daß es sich bei der Encephalitis haemorrhagica um keine eigentliche Entzündung, sondern um multiple Hämorrhagien, hervorgerufen durch Stauung, Stase und Gefäßthrombosen, handle. Die Ursache liege in der toxischen Wirkung des Salvarsans. Dem gegenüber fanden *Morel-Mouriquand*[72]) im Tierversuch weder Organo- noch Neurotropismus. Bei eingegangenen Tieren fanden sie eine Aufspeicherung von Arsen in der Leber, daß die Intoxikation verursachte. Sie raten daher, in jedem Falle durch ganz kleine Salvarsandosen die Funktionsfähigkeit der Nieren hinsichtlich der Elimination des Salvarsans zu prüfen. Auch *Doinikow*[73]) konnte bei gesunden Kaninchen durch sehr lang fortgesetzte Einverleibung von Salvarsan in Dosierungen, die das Vielfache der therapeutischen waren, keine Veränderungen am Nervensystem wahrnehmen. *Ullmann*[74]) aber fand, daß Salvarsan und Neosalvarsan auch organotrop wirken. Insbesondere fand er Schädigungen der Leber, Nieren und des Darmes. Anatomische Läsionen der Ganglienzellen sah er nur bei oftmaliger Wiederholung und Verwendung großer Dosen auftreten. *Mucha-Ketron*[75]) konnten bei ihren Versuchen durch hohe und wiederholte kleine konzentrierte Dosierungen Nekrose des sezernierenden Nierenepithels und Schädigung der kleinen Nierengefäße, dann Auftreten kleiner Hämorrhagien besonders in der Gegend des Pons beobachten. *Luithlen*[76]) wies durch seine Untersuchungen nach, daß hohe Salvarsandosen durch primäre



Herzschädigung und nicht durch nervöse Störungen akut tödlich wirken können. Andererseits sei es aber möglich, daß bei schon vorhandener Schädigung der Nieren oder des Gefäßsystems auch Salvarsandosen, die nicht auf das Herz einwirken, namentlich durch schwere Veränderungen der Gefäßcapillaren und sekundäre Schädigung des Zentralnervensystems, den Tod bedingen können.

In neuerer Zeit haben sich *Wechselmann-Bielschowsky*[77]) sehr eingehend mit der Ursache des Salvarsantodes beschäftigt. Durch ihre Untersuchungen fanden sie als Folgezustände nach Salvarsan entweder eklamptisch-urämische, die auf Nierenschädigung durch Quecksilber beruhen, oder durch Stase und Thrombose im Gehirn bedingte (Encephalitis). Letzteren liege meist eine primäre Venenthrombose und zwar in erster Linie eine solche der Vena magna Galeni, zu deren Zuflußgebiet die Stammganglien und die ihnen benachbarte weiße Substanz gehören, zugrunde.

Demgegenüber wäre aber doch auch anzuführen, daß z. B. *Reif*[57]) bei seinen Encephalitisfällen keine Thrombosierung der Hirngefäße finden konnte.

Auf die Möglichkeit einer Quecksilbervergiftung bei kombinierter Behandlung haben z. B. *Fischer*[49]) und *Edmund Hofmann*[55]) hingewiesen. Daß Quecksilber allein auch Encephalitis haemorrhagica hervorrufen kann, beweist der in der Literatur vielfach erwähnte Fall von *Poetzl-Schüler*[78]), bei dem außerdem auch ein Status thymolymphaticus vorlag.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß es sich nach den Untersuchungen von *Kolle-Schlossberger-Leupold*[58]) bei den Salvarsanschäden um physikalisch-chemische Vorgänge und damit im Zusammenhang stehende Wirkungen handle, die z. B. an den Endothelien des Gefäßsystems, bez. den Capillaren hervorgerufen werden. Es seien wahrscheinlich kolloidale Vorgänge, die vielleicht mit veränderten Quellungs- und damit Resorptionsverhältnissen im Blut- und Lymphgefäßsystem im Zusammenhang zu bringen sind. Geklärt seien diese verwickelten Vorgänge noch keineswegs.

Ich möchte schließlich die Aufmerksamkeit noch ganz besonders auf den Status lymphaticus und thymicus lenken, also auf jenen Zustand, bei dem erfahrungsgemäß so häufig ohne nennenswerte Veranlassung schon bei geringfügigen Erkrankungen ganz plötzlich der Tod eintritt. Es kann kein zufälliges Zusammentreffen sein, daß bei unseren 7 Todesfällen 6 mal bei der Obduktion ein Status lymphaticus oder thymolymphaticus nachgewiesen wurde. Auch in der Literatur über Salvarsantodesfälle findet man ihn nicht gar so selten erwähnt, wenn er auch bei einzelnen Fällen gerade nicht immer als besonders wichtig hervorgehoben wird. Ich kann natürlich hier nur einige Autoren anführen.



z. B. *Pinkus*[30]), *Edmund Hofmann*[54]) [55]), *Zumbusch*[26]), *Benario*[23]) und *Schmitt*[4]).

Zum Schlusse gestatte ich mir, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. *Ludwig Merk*, für die Überlassung dieser Arbeit und seine so liebenswürdigen Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

¹) *Mentberger*, Gustav Fischer, Jena 1913. — ²) *Schmitt*, Münch. med. Wochenschrift 1914, Nr. 24 u. 25. — ³) *Skutetzky*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 6. — ⁴) *Arzt*, Dermatol Zeitschr. **31**, Heft 4. — ⁵) *Fischer*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 34. — ⁶) *Heinrichsdorff*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 49. — ⁷) *Busse-Merian*, Münch. med. Wochenschr. 1912, 43. — ⁸) *Neisser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 579. — ⁹) *Almkvist*, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 34. — ¹⁰) *Dreyfus*, S. 481, Annales des maladies vénériennes, **9**, Nr. 7, Juli 1914. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 670. — ¹¹) *Kerl*, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 39. ¹²) *Weinberg*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 4. — ¹³) *Zieler*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 30. — ¹⁴) *Stühmer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, 589. — ¹⁵) *Lube*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 19. — ¹⁶) *Hirsch*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 30. — ¹⁷) *Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 74. — ¹⁸) *Mayr-Thieme*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 204. — ¹⁹) *Riecke*, Med. Klinik 1919, Nr. 15. — ²⁰) *Wechselmann*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 14. — ²¹) *Wechselmann*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 34. — ²²) *Plaut*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 45. — ²³) *Benario*, Med. Klinik 1914, Nr. 41. — ²⁴) *Spiethoff*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 4. — ²⁵) *Stühmer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 45. — ²⁶) *Zumbusch*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 21. — ²⁷) *Zumbusch*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 14. — ²⁸) *Wolff-Mulzer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 31. — ²⁹) *Socin*, Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1916, Nr. 47. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 621. — ³⁰) *Pinkus*, Dermatol. Zeitschr. **19**. — ³¹) *Stühmer*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 4. — ³²) *Spiethoff*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35. — ³³) *Martius*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 20. — ³⁴) *Loeb*, (Mannheim) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 252. — ³⁵) *Wechselmann*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 28. — ³⁶) *Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49. — ³⁷) *Ehrlich*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — ³⁸) *Marschalko-Veszpremi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**. — ³⁹) *Finger*, Wien. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. — ⁴⁰) *Matzenauer-Hesse*, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 13. — ⁴¹) *Nobl*, Wien. med. Wochenschrift 1917, Nr. 19. — ⁴²) *Kohrs*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 7. — ⁴³) *Lesser, F.*, Verhandl. d. Berl. dermatol. Gesellsch. v. 12. III. 1912, **15**. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 673. — ⁴⁴) *Hahn-Fahr*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 43. — ⁴⁵) *Gaucher*, Bull. de l'academie de médicine 1911, S. 196. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **112**. — ⁴⁶) *Dreyfus*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 48. — ⁴⁷) *Löwy*, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 32. — ⁴⁸) *Lissauer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 47. — ⁴⁹) *Fischer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 31, 32, 33. — ⁵⁰) *Leredde* und *Jamin*, in der Société francaise de Dermatologie et de Syphiligraphie. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 2. Teil, S. 55. — ⁵¹) *Hoffmann, A.*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4. — ⁵²) *Pürckhauer-Mauss*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8. — ⁵³) *Truffi*, Giornale ital. d. mal. ven. et de pelle 1914, Heft 1. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 2. Teil. — ⁵⁴) *Hofmann, Edm.*, Dermatol. Zeitschr. **27**. — ⁵⁵) *Hofmann, Edm.*, Dermatol. Zeitschr. **28**. — ⁵⁶) *Stühmer*, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40. — ⁵⁷) *Reif*, Münch. med.



Wochenschr. 1921, Nr. 1. — [58]) *Kolle-Schlossberger-Leupold*, Med. Klinik 1920, Nr. 14. — [59]) *Meirowsky*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 17. — [60]) *Meirowsky*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11. — [61]) *Kromayer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 37. — [62]) *Bruhns*, Verh.-Ber. der Berl. dermatol. Ges. v. 20. V. 1919. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **137**, 1. — [63]) *Leredde*, Verh. der Soc. franc. de Dermatol. et de Syphilis 1919, 3. V. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 869. — [64]) *Corlett*, The Journal of the American Medical Association 1913, Sept. 20, S. 961. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119/2**, 385. — [65]) *Wechselmann*, Dtsch. med Wochenschr. 1919, Nr. 17. — [66]) *Weigeldt, Walter*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43. — [67]) *Milian*, Sitz. der Soc. franc. de Dermatol et de Syphilis vom 8. I. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119/2**, 60. — [68]) *Sergent*, Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris Nr. 7, 25. II. 1914. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 95. — [69]) *Bernard*, Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris Nr. 4, 5. II. 1914. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 404. — [70]) *Klewitz*, Med. Klinik 1918, Nr. 26. — [71]) *Bruhns-Loewenberg*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39 u. 40. — [72]) *Morel-Mouriquand*, Bull. de la Soc. Méd. es Hôp. Nr. 9, 12. III. 1914 Ref. Arch. f. Dermatol u. Syphilis **122**, 404 — [73]) *Doinikow*, Münch. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 15. — [74]) *Ullmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5, 6, 23, 24. — [75]) *Mucha-Ketron*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 38, 44, 45. — [76]) *Luithlen*, Zeitschr. f. exper. Pathol. **13**. 1913. — [77]) *Wechselmann-Bielschowsky*, Dermatol. Wochenschr. **69**, Nr. 48. — [78]) *Pötzl-Schüler*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **3**, 139. 1910.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *K. Herxheimer*].)

Parakeratose und Leukocytose.

Von

Dr. **K. Nishiura** (Kyoto).

(Eingegangen am 18. Oktober 1922).

Unna, *Santi* und *Pollitzer* haben bei ihren histologischen Untersuchungen bei 2 Fällen von Parakeratosis variegata gezeigt, daß die Veränderungen im histologischen Bild auf den Papillarkörper und die Oberhaut beschränkt sind. Hierbei stellten sie in der Papillarschicht eine leichte Erweiterung der Gefäße und Ödeme mit den Zeichen einer chronischen Entzündung und zwar hauptsächlich mit Zunahme der perivasculären Infiltration und Auswanderung der Leukocyten fest. Das Stratum spinosum ist leicht hypertrophisch und weist inter- und intraepitheliales Ödem auf, während das Stratum corneum etwas verdickt ist. Wanderzellen konnten in der Oberhaut nicht nachgewiesen werden. Die genannten Autoren schlossen daraus, daß die Schuppenbildung nur durch übermäßige Spannung der ödematösen Oberhaut, nicht durch Epithelneubildungen verursacht werde und erklärten so die Dauer der an und für sich so geringen Veränderungen der Oberhaut und des Papillarkörpers. Außerdem fanden *Unna*, *Santi* und *Pollitzer*, daß das entzündliche Moment bei 2 Fällen von Parakeratosis variegata sehr zurücktritt, aber doch nur wenig mehr als bei manchen Fällen von Psoriasis, bei der Ichthyosis usw. „Dagegen herrschen an den befallenen Hautstellen Stauungssymptome, Hyperämie und Ödem der Papillarkörper vor, und dieser letztere Umstand ist geradezu charakteristisch für unsere Parakeratose."

Kromayer ist bezüglich der Psoriasis zu ähnlichen Resultaten gekommen. Er hat nämlich nachgewiesen, daß jede Efflorescenz der Psoriasis mit einer Hyperämie der Cutis vasculosa beginnt, der sich eine zellige Infiltration derselben anschließt. Bald nach oder schon mit diesen Veränderungen tritt eine starke Proliferation des Epithels ein. Die Gefäßhaut und die Epidermis wachsen gleichzeitig und bilden gemeinschaftlich einen starken Papillarkörper. Die Parenchymhaut ist hypertrophisch. Während nun die beschriebenen Veränderungen vor sich gehen, haben zahlreiche Wanderzellen das Epithel durchsetzt und stören so die normale Hornschichtbildung; es entstehen hierdurch die geschichteten Psoriasisschuppen. Zwischen diesen Schuppenlamellen nun wird eine Menge von Leukocyten in Form von streifenförmigen Herden angetroffen. *Kromayer* ist hierbei aufgefallen, daß die Anzahl dieser Wanderzellen in einem direkten Verhältnis zur Intensität dieses psoriatischen Prozesses steht, und zwar erklärt dieses Verhältnis *Kromayer* so, daß durch Ansammlung der Leukocyten, durch Mikroabscesse, unter der Hornhaut der Zusammenhang dieser mit dem Rete gelockert wird und der Luft direkter Zutritt zu den wasserreichen Epidermiszellen ermöglicht wird, die dann in den obersten Lagen eintrocknen. Durch diesen Schutz für die unteren Zellen kann eine Keratohyalinbildung erfolgen, wenn nicht



neue Wanderzellen störend dieses verhindern. „In der Schichtung der Schuppen ist gewissermaßen die Geschichte der einzelnen Psoriasisefflorescenzen aufgezeichnet.“ *Kromayer* hat somit ebenfalls gefunden, daß die Parakeratose in einem Abhängigkeitsverhältnis zur Leukocytose steht.

Unter Parakeratose versteht man eine Störung der Verhornung, die durch das partielle, herdweise Verschwinden des Stratum granulosum und das Erhaltenbleiben abgeplatteter Kerne in den Zellen der Hornschicht charakterisiert ist. Die Hornschicht enthält weniger Fett als im normalen Zustand, ihre Lagen häufen sich zwar an, spalten sich aber leicht in Lamellen.

Kromayer, Kopytowsky, Munro, Audry und *Haslund* behaupten, daß Mikroabscesse in der Hornschicht als Ursache für die Verhornungsanomalie anzusehen seien. So hält *Kopytowsky* die Psoriasis für sekundärer Natur. Die Parakeratose sieht er für keinen kontinuierlichen, sondern für einen in Attacken auftretenden Prozeß an, bei dem die ausgewanderten Leukocyten die Zellen des Stratum Malpighü zur Degeneration oder Vertrocknung bringen. Zwischen der Stärke der Infiltration und Menge der Schuppenbildung scheint nach *Kopytowsky* ein Zusammenhang zu bestehen.

Auch für *Munro* ist die Psoriasis nicht eine Hyperkeratose mit dem Ursprung im Papillarkörper und den obersten Schichten der Cutis, sondern die Veränderungen hält er für sekundär. Er fand konstant miliare Abscesse in der oberflächlichsten Epidermisschicht. Um diesen präformierten Absceß löst die Reaktion der Epidermis die Hyperkeratose aus.

Diesen Feststellungen stehen nun die Untersuchungsergebnisse von *Bizozzero* gegenüber, der gefunden hat, daß die Leukocytose bei der Entstehung der Parakeratose keine wesentliche Bedeutung habe. *Bizozzero* sagt in seiner Arbeit über: „Experimentelle Studien über Keratohyalin, Eleidin und Parakeratose“ betreffend die Genese der Parakeratose: „Tatsächlich konnte ich bei meinen Präparaten sehr vielfach Parakeratose nachweisen, ohne daß irgend etwas von Leukocyten nachweisbar war und umgekehrt habe ich in den Präparaten von ödematöser Haut in der Epidermis zahlreiche Ansammlungen von Leukocyten gesehen, ohne daß eine Spur von Parakeratose vorhanden war. In letzterem Fall könnte man allerdings einwenden, daß eine solche Parakeratose sich möglicherweise noch nachträglich ausgebildet haben könnte.“

Es standen sich also bisher die Anschauungen von *Unna, Santi, Pollitzer* und *Kromayer* auf der einen Seite und die von *Bizozzero* auf der anderen Seite gegenüber. Um zu einem eindeutigen Resultat zu kommen, habe ich nun die Frage der „Parakeratose und Leukocytose“ an zahlreichen histologischen Fällen nachgeprüft. Ich habe allerdings diese Untersuchungen noch ausgedehnt auf andere Hauterkrankungen, auf Parapsoriasis, chronisches Ekzem und Neurodermitis chronica.

Es folgt die Beschreibung der von mir untersuchten Fälle. Die *Untersuchungsmethode* hierbei war folgende: Die Hautstücke sind in 10 proz. Formalin und Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet worden. Die Schnittdicke war 6 bis 7 μ. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin und Eosin, nach *Unna-Pappenheim* und nach *Giemsa*.

Die folgenden Fälle von Psoriasis zeigten sämtlich das Bild der Psoriasis vulgaris.

Fall 1: *Psoriasis I.*

a) *Epithel*: Zwischen den dicken parakeratotischen Hornlamellen findet man eine geringe Ansammlung der polynucleären Leukocyten. Unter der parakera-



totischen Hornschicht fehlt das Keratohyalin, und direkt auf der Rete liegen die kernhaltigen Hornschichtlamellen. Rete akanthotisch und zeigt geringe eingewanderte, mehrkernige Leukocyten.

b) *Cutis*: Hochgradige perivasculäre Zellinfiltration an Papillen und an der Subpapillarschicht. Dieses Infiltrat besteht meist aus reichlichen Lymphocyten und geringeren polynucleären Leukocyten. Mastzellen hier und da gefunden, aber keine eosinophilen Zellen und keine Plasmazellen.

Bei diesem Falle findet man also starke Parakeratose und starke Leukocytose in der Cutis.

Fall 2: *Psoriasis II.*

a) *Epithel*: Mäßige Parakeratose. Mäßige Lymphocytose. Keratohyalin gut erhalten. Akanthose nicht sehr deutlich nachweisbar.

b) *Cutis*: In der Papillarschicht befindet sich leichte Infiltration mit Lymphocyten. Mastzellen reichlich. Keine Plasmazellen und keine eosinophilen Zellen.

Fall 3: *Psoriasis III.*

a) *Epithel*: Starke Parakeratose mit zahllosen eingewanderten polynucleären Leukocyten zwischen den Hornlamellen. Keratohyalin ist nicht nachweisbar. Rete ist akanthotisch und über den Papillen atrophisch.

b) *Cutis*: An den Papillen und an der Subpapillarschicht zeigt sich eine ziemlich starke Infiltration von reichlichen Lymphocyten und geringeren polynucleären Leukocyten an einigen Stellen. An anderen Stellen ist die Infiltration stark. Keine eosinophilen Zellen. Mastzellen sind ziemlich reichlich. Plasmazellen sind nicht nachweisbar.

Bei diesem Falle entspricht die hochgradige Parakeratose genau den hochgradigen Zellinfiltrationen der Cutis.

Fall 4: *Psoriasis IV.*

a) *Epithel*: Hornschicht ist ziemlich stark parakeratotisch und enthält reichliche polynucleäre Leukocyten. Keratohyalin fehlt unter der parakeratotischen Hornschicht. Rete ist ziemlich stark akanthotisch und von mehrkernigen Leukocyten durchtränkt.

b) *Cutis*: An Papillen und der Subpapillarschicht findet man ziemlich starke Zellinfiltration, die hauptsächlich aus mehrkernigen Leukocyten besteht, aber auch viele Lymphocyten enthält. Mastzellen sehr spärlich. Keine eosinophilen Zellen. Plasmazellen sind nicht nachweisbar.

Bei diesem Falle sind Parakeratose und Leukocytose ziemlich reichlich und stehen in gleichem Verhältnis.

Fall 5: *Psoriasis V.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt eine starke Parakeratose und zwei kleine Abscesse in kernhaltigen Hornlamellen mit reichlichen polynucleären Leukocyten und mit „Cellules globuleuses". Rete akanthotisch und über den Papillen sehr verdünnt, mit polynucleären Leukocyten durchsetzt.

b) *Cutis*: An Papillen und Subpapillarschicht starke Infiltration, hauptsächlich von Lymphocyten und wenigen polynucleären Leukocyten. Eosinophile Zellen hier und da. Mastzellen reichlich. Plasmazellen mäßig reichlich.

Bei diesem Falle sind Parakeratose und Leukocytose intensiv vertreten und gehen parallel.

Fall 6: *Psoriasis VI.*

a) *Epithel*: Leichte Parakeratose der Hornschicht mit dem Einschluß einiger polynucleärer Rundzellen. Darunter wurde das Keratohyalin nicht gefunden. Rete ist leicht akanthotisch und ist von mehrkernigen Leukocyten durchsetzt.

b) *Cutis*: Man findet leichte Zellinfiltration in den obersten Schichten. Die Cutis besteht hauptsächlich aus Lymphocyten, aber auch in geringerem Maße



aus mehrkernigen Leukocyten. Mastzellen sind reichlich vorhanden. Eosinophile Zellen sind sehr spärlich. Keine Plasmazellen.

Bei diesem Falle stehen Parakeratose und Leukocytose in gleichem Verhältnis und gehen parallel.

Fall 7: *Psoriasis VII.*

a) *Epithel*: Hornschicht zeigt eine sehr starke Parakeratose mit streifenförmiger Ansammlung der mehrkernigen Leukocyten zwischen den Hornlamellen. Keratohyalin wurde nur an einigen Stellen unter der parakeratotischen Hornschicht gefunden. Rete stark akanthotisch von vielen Rundzellen durchtränkt.

b) *Cutis*: An den Papillen und an der Subpapillarschicht befindet sich massenhaft herdweise Zellinfiltration, die hauptsächlich aus Lymphocyten und auch aus geringeren mehrkernigen Leukocyten besteht. Mastzellen reichlich. Keine eosinophilen Zellen, Plasmazellen spärlich.

Bei diesem Falle geht eine starke Parakeratose parallel mit starker Leukocytose bei reichlichem Vorhandensein von Mastzellen.

Fall 8: *Psoriasis* VIII.

a) *Epithel*: Die Parakeratose ist stark. Polynucleäre Leukocyten in der kernhaltigen Hornschicht, unter der das Keratohyalin fehlt. Rete stark akanthotisch. Die Basalzellen enthalten reichlich Pigmentkörnchen. In der Stachelzellenschicht sind hier und da auch Leukocyten vorhanden.

b) *Cutis*: Starke Zellinfiltration an Papillen und Subpapillarschicht, die hauptsächlich aus kleinen Lymphocyten besteht, aber auch geringe große Lymphocyten und geringe mehrkernige Leukocyten aufweist. Plasmazellen mäßig reichlich. Mastzellen spärlich. Keine eosinophilen Zellen.

Bei diesem Falle ist die starke Parakeratose der starken Leukocytose parallel.

Fall 9: *Psoriasis IX.*

a) *Epithel*: Die Parakeratose ist sehr gering, das Keratohyalin nicht nachweisbar. Das Rete ist nicht so deutlich akanthotisch und zeigt keine Leukocyten.

b) *Cutis*: In Papillen und in der Subpapillarschicht ist sehr leichte perivasculäre Infiltration zu sehen, die hauptsächlich aus Lymphocyten besteht. Die polynucleären Leukocyten sind sehr spärlich. Mastzellen nicht so reichlich; eosinophile Zellen ganz spärlich; keine Plasmazellen.

Bei diesem Falle sind Parakeratose und Leukocytose unerheblich, gehen also auch hier parallel.

Fall 10: *Psoriasis X.*

a) *Epithel*: Leichte Parakeratose ohne Leukocyten in der Hornschicht. Das Keratohyalin ist fast erhalten. Rete ist leicht akanthotisch, zeigt hier und da einwandernde Leukocyten.

b) *Cutis*: An Papillen, aber hauptsächlich an der Subpapillarschicht eine leichte, perivasculäre Infiltration, wobei neben den Lymphocyten sich auch geringe polynucleäre Leukocyten finden. Mastzellen mäßig reichlich. Eosinophile Zellen spärlich. Plasmazellen wurden nicht gefunden.

Bei diesem Falle geht die leichte Parakeratose mit der leichten Leukocytose parallel.

Fall 11: *Parapsoriasis I.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt leichte Parakeratose und liegt direkt auf den Retezellen und enthält keine Rundzellen. Rete ist nicht akanthotisch und mit geringen Leukocyten durchsetzt.

b) *Cutis*: An den Papillen und an der Subpapillarschicht sind leichte, perivasculäre Infiltrationen vorhanden, die hauptsächlich aus Lymphocyten, aber auch aus geringeren polynucleären Leukocyten bestehen. Mastzellen reichlich. Keine eosinophilen und Plasmazellen.



Bei diesem Falle fand sich also eine leichte Parakeratose und eine leichte Leukocytose.

Fall 12: *Parapsoriasis II.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt nur ganz leichte Parakeratose; das Keratohyalin fehlt darunter. Das Rete ist nicht so deutlich akanthotisch, es enthält nur einige Rundzellen.

b) *Cutis*: An den Papillen und der Subpapillarschicht findet sich leichte perivasculäre Infiltration, die meistens aus kleinen Lymphocyten besteht, aber auch geringe polynucleäre Leukocyten und große Lymphocyten enthält. Mastzellen reichlich. Eosinophile und Plasmazellen gering.

Bei diesem Falle zeigt sich leichtgradige Parakeratose und Leukocytose.

Fall 13: *Parapsoriasis III.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist mäßig stark parakeratotisch und enthält nur spärliche polynucleäre Leukocyten. Im allgemeinen findet man unter der kernhaltigen Hornschicht kein Keratohyalin. An einigen Stellen zwischen dem Keratohyalin und den kernhaltigen Hornschichtzellen normale Hornlamellen. Rete nicht akanthotisch, zeigt aber viele polynucleäre Leukocyten.

b) *Cutis*: Mäßig starke Infiltration an den Papillen und der Subpapillarschicht, meist perivasculär, aber bei stark infiltrierten Stellen mehr diffus. Im Infiltrat findet man reichlich polynucleäre Leukocyten und etwas geringere Lymphocytose. Mastzellen reichlich, spärlich eosinophile Zellen. Plasmazellen gering.

Bei diesem Falle also ist die mäßig starke Parakeratose der mäßig starken Leukocytose parallel.

Fall 14: *Parapsoriasis IV.*

a) *Epithel*: Hornschicht leicht parakeratotisch, enthält keine Rundzellen. Im allgemeinen fehlt das Keratohyalin unterhalb der kernhaltigen Hornschicht. An einigen Stellen findet man aber zwischen der kernhaltigen Hornschicht und dem Keratohyalin eine normale Hornschicht. Rete nicht akanthotisch, zeigt nur einige einwandernde Rundzellen.

b) *Cutis*: An den Papillen und der Subpapillarschicht leichte perivasculäre Infiltration, die aus reichlichen Lymphocyten und geringeren polynucleären Leukocyten besteht. Mastzellen reichlich, keine eosinophilen und Plasmazellen.

Bei diesem Falle geht die leichte Parakeratose der leichten Leukocytose parallel.

Fall 15: *Parapsoriasis V.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist an einigen Stellen ziemlich stark parakeratotisch, enthält aber keine Rundzellen. Unter dieser kernhaltigen Hornschicht ist kein Keratohyalin zu finden. Rete nicht akanthotisch, zeigt nur einige polynucleäre Leukocyten.

b) *Cutis*: An Papillen und an der Subpapillarschicht befindet sich eine herdweise, ziemlich starke Infiltration, welche hauptsächlich aus Lymphocyten und geringeren polynucleären Leukocyten besteht. Mastzellen reichlich. Eosinophile Zellen gering; Plasmazellen auch spärlich.

Bei diesem Fall ist auch die ziemlich starke Parakeratose der ziemlich starken Leukocytose parallel.

Fall 16: *Parapsoriasis VI.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt an einigen Stellen starke Parakeratose mit mäßig reichlichen Leukocyten zwischen den Hornlamellen, darunter ist das Keratohyalin meist gut erhalten. Dasselbe ist über dem von vielen Leukocyten durchsetzten Rete atrophisch. Das Rete ist etwas akanthotisch, aber über den Papillen dünn und mehr oder weniger von Rundzellen durchsetzt.

b) *Cutis*: An der Papillar- und Subpapillarschicht befinden sich stellenweise starke Zellinfiltrationen, die meist der starken Parakeratose entsprechen. Dieses



Infiltrat besteht hauptsächlich aus mononucleären Lymphocyten und geringen polynucleären Leukocyten. Mastzellen reichlich. Keine eosinophilen Zellen, keine Plasmazellen.

Bei diesem Fall geht die starke Parakeratose auch mit der starken Leukocytose parallel.

Fall 17: Ekzema chron. I.

a) *Epithel*: Mäßig starke Parakeratose der Hornschicht. Das Keratohyalin ist teilweise erhalten. Das Rete ist stark akanthotisch. Keine Rundzellen in den Hornlamellen und in der Rete gefunden.

b) *Cutis*: An Papillen und an dem subpapillaren Bindegewebe findet man eine mäßig starke perivasculäre Infiltration, wobei neben den reichlicheren Lymphocyten etwas geringere polynucleäre Leukocyten vorhanden sind. Mastzellen reichlich. Einige eosinophile Zellen und geringe Plasmazellen.

Bei diesem Falle geht die mäßig starke Parakeratose parallel mit der mäßig starken Leukocytose.

Fall 18: Ekzema chron. II.

a) *Epithel*: Hornschicht zeigt nur eine leichte Parakeratose ohne Einschließung der Rundzellen. Das Keratohyalin fehlt. Das Rete ist nicht akanthotisch. Geringe Leukocyten gefunden.

b) *Cutis*: An den Papillen und zwar an der Subpapillarschicht eine sehr starke Infiltration der Lymphocyten und etwas geringerer polynucleärer Leukocyten. Plasmazellen sehr reichlich. Eosinophile Zellen und Mastzellen auch ziemlich reichlich.

Bei diesem Fall geht die leichte Parakeratose nicht parallel der starken Infiltration.

Fall 19: Ekzema chron. III.

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt eine starke Parakeratose und darunter fehlt das Keratohyalin. Das letztere ist aber unter den leicht parakeratotischen Hornlamellen gut erhalten. Das Rete ist über den Papillen sehr dünn und zeigt viele Leukocyten.

b) *Cutis*: An den Papillen und besonders an den subpapillaren Bindegewebe findet man eine starke perivasculäre Infiltration, welche meist aus kleinen Lymphocyten besteht. Reichliche polynucleäre Leukocyten und Plasmazellen sind nachgewiesen. Mastzellen sehr reichlich. Eosinophile Zellen ziemlich reichlich.

Bei diesem Fall geht die starke Parakeratose parallel der starken Leukocytose.

Fall 20: Ekzema chron. IV.

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt nur an einigen Stellen mittelmäßige Parakeratose und enthält polynucleäre Leukocyten. Das Keratohyalin ist fast verschwunden. An anderen Stellen ist die Parakeratose gering. Das Rete ist etwas akanthotisch und zeigt reichliche Leukocyten.

b) *Cutis*: An den Papillen und besonders an der Subpapillarschicht mittelmäßige Zellinfiltration entlang den Capillaren. Im Infiltrat findet man neben den Lymphocyten auch reichliche polynucleäre Leukocyten. Mastzellen nicht so reichlich. Plasmazellen und eosinophile Zellen spärlich.

Bei diesem Fall ist die Parakeratose der Leukocytose parallel gehend.

Fall 21: Ekzema chron. V.

a) *Epithel*: Parakeratose der Hornschicht gering; keine Leukocyten nachweisbar. Das Keratohyalin ist sehr atrophisch. Das Rete ist nicht akanthotisch. An einigen Stellen über den Papillen ist es sehr schmal und enthält wenig Leukocyten.

b) *Cutis*: An den Papillen und an der Subpapillarschicht eine leichte, perivasculäre Infiltration, die meist aus Lymphocyten besteht, aber auch geringe



polynucleäre Leukocyten enthält. Mastzellen nicht so reichlich. Plasmazellen spärlich. Eosinophile Zellen sehr reichlich.

Bei diesem Falle geht die leichte Parakeratose parallel der leichten Leukocytose.

Fall 22: *Ekzema chron. VI.*

a) *Epithel*: Hornschicht ist nur leicht parakeratotisch. Das Keratohyalin ist sehr atrophisch. Das Rete ist nicht akanthotisch. Keine Leukocyten im Epithel.

b) *Cutis*: Sehr spärliche Infiltration an Papillen und an Subpapillarschicht. Im Infiltrat sind neben den Lymphocyten auch weniger reichlich polynucleäre Leukocyten vorhanden. Mastzellen ziemlich reichlich. Plasmazellen spärlich. Eosinophile Zellen wurden nicht gefunden.

Bei diesem Fall geht die leichte Parakeratose auch parallel der leichten Infiltration.

Fall 23: *Ekzema chron. VII.*

a) *Epithel*: Die Parakeratose ist an einigen Stellen ziemlich stark entwickelt und oft finden sich zwischen der parakeratotischen Hornschicht und dem Keratohyalin normale Hornlamellen. An anderen Stellen fehlt das Keratohyalin vollständig. Das Rete ist akanthotisch und an einigen Stellen ist es über den Papillen sehr dünn. Es zeigt viele Leukocyten und auch *ein Bläschen* an einer Stelle.

b) *Cutis*: Eine starke diffuse Zellinfiltration wurde hauptsächlich an den Papillen, aber auch in der Subpapillarschicht gefunden. Sie besteht hauptsächlich aus Lymphocyten, enthält aber auch reichlich polynucleäre Leukocyten. Mastzellen und Eosinophile Zellen ziemlich reichlich. Plasmazellen reichlich.

Bei diesem Fall ist die Parakeratose ziemlich stark, bei sehr starker Infiltration (wahrscheinlich akute Exacerbation des Ekzems).

Fall 24: *Ekzema chron. VIII.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist an einigen Stellen stark parakeratotisch und enthält einige polynucleäre Leukocyten zwischen den Hornlamellen; darunter fehlt das Keratohyalin. Das Rete ist akanthotisch und zeigt an einigen Stellen eine sehr dünne Zellschicht mit polynucleären Leukocyten.

b) *Cutis*: An den Papillen und der Subpapillarschicht befindet sich eine ziemlich starke, perivasculäre Infiltration, welche meist aus Lymphocyten besteht, aber auch reichlich polynucleäre Leukocyten enthält. Mastzellen sehr reichlich. Plasmazellen und eosinophile Zellen spärlich vorhanden.

Bei diesem Fall geht die starke Parakeratose parallel mit der starken Leukocytose.

Fall 25: *Neurodermitis chron. I.*

a) *Epithel*: Die Parakeratose ist ziemlich stark entwickelt. Zwischen den kernhaltigen Hornlamellen finden sich einige homogene Zellen „Cellules globuleuses". Das Rete ist stark akanthotisch, aber über den Papillen ist die Zellschicht dünner als normal. In dem Rete findet man auch reichlich einwandernde polynucleäre Leukocyten. Unter der kernhaltigen Hornschicht fehlt das Keratohyalin.

b) *Cutis*: An den Papillen und an der Subpapillarschicht befindet sich mittelmäßige, perivasculäre Zellinfiltration. Dieses Infiltrat enthält massenhaft Plasmazellen, reichliche Lymphocyten und weniger reichliche polynucleäre Leukocyten. Mastzellen nicht so reichlich. Eosinophile Zellen nur vereinzelt.

In diesem Falle ziemlich starke Parakeratose und mittelmäßige Leukocytose.

Fall 26: *Neurodermitis chron. II.*

a) *Epithel*: An einigen Stellen findet man starke, an anderen leichte Parakeratose. An stark parakeratotischen Stellen sind „Cellules globuleuses" und einige zerstreute polynucleäre Leukocyten vorhanden. Unter dieser Hornschicht



fehlt das Keratohyalin und das entsprechende Rete enthält sehr reichliche polynucleäre Leukocyten. Unterhalb der leicht parakeratotischen Hornschicht ist das Keratohyalin gut erhalten und das entsprechende Rete zeigt nur spärliche Rundzellen.

b) *Cutis*: Man findet in der Cutis eine starke Zellinfiltration, da, wo die starke Parakeratose im Epithel vorhanden ist. Außerdem leichte Infiltration im Bindegewebe, die der leichten Parakeratose der Hornschicht entspricht. Im Infiltrat befinden sich neben vielen Lymphocyten weniger reichliche polynucleäre Leukocyten. Plasmazellen und Mastzellen reichlich, dagegen nur spärlich eosinophile Zellen.

Bei diesem Falle geht die Parakeratose der Leukocytose parallel.

Fall 27: *Neurodermitis chron. III.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist an einigen Stellen stark parakeratotisch und zeigt zwischen den Hornlamellen Ansammlungen von polynucleären Leukocyten. Das Keratohyalin darunter fehlt. An anderen Stellen Parakeratose mittelmäßig; Keratohyalin darunter atrophisch.

b) *Cutis*: An den Papillen, hauptsächlich an der Subpapillarschicht findet man starke und leichte Infiltration, die den Graden der Parakeratose fast entsprechen. Im Infiltrat befinden sich sehr reichliche Plasmazellen, Lymphocyten und polynucleäre Leukocyten. Mastzellen und eosinophile Zellen spärlich.

Bei diesem Falle geht Parakeratose und Leukocytose ebenfalls parallel.

Fall 28: *Neurodermitis chron. IV.*

a) *Epithel*: An einigen Stellen ist die Parakeratose ziemlich stark, an anderen Stellen noch stärker und zeigt einige polynucleäre Leukocyten und „Cellules globuleuses". Das Keratohyalin ist meist atrophisch und fehlt unterhalb den stark parakeratotischen Hornlamellen. Das Rete ist etwas akanthotisch, ist über einigen Papillen sehr dünn und zeigt reichlich polynucleäre Leukocyten.

b) *Cutis*: In den Papillen, hauptsächlich in der Subpapillarschicht findet man an einigen Stellen mittelmäßige, an anderen Stellen stärkere Zellinfiltration, die genau der oben sitzenden Parakeratose entsprechend ist. Im Infiltrat befinden sich hauptsächlich Lymphocyten und auch reichlich polynucleäre Leukocyten. Mastzellen ziemlich reichlich. Plasmazellen vereinzelt, keine eosinophilen Zellen.

Bei diesem Falle also gehen die Parakeratose und die Leukocytose parallel.

Fall 29: *Neurodermitiz chron. V.*

a) *Epithel*: Parakeratose ist in geringem Maße vorhanden; zwischen den kernhaltigen Hornlamellen polynucleäre Leukocyten und „Cellules globuleuses". Das Keratohyalin fehlt unterhalb der parakeratotischen Hornschicht. Das Rete ist etwas akanthotisch und von reichlichen polynucleären Leukocyten durchsetzt.

b) *Cutis*: An den Papillen und an der Subpapillarschicht findet sich leichte perivasculäre Infiltration, die hauptsächlich aus Lymphocyten und wenigen polynucleären Leukocyten besteht. Mastzellen, Plasmazellen und eosinophile Zellen nur vereinzelt.

Bei diesem Falle sind leichte Parakeratose und leichte Leukocytose parallel gehend.

Fall 30: *Neurodermitis chron. VI.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist leicht parakeratotisch und zeigt viele polynucleäre Leukocyten. Keratohyalin ist vollständig verschwunden. Das Rete ist stark akanthotisch und enthält reichlich polynucleäre Leukocyten.

b) *Cutis*: Hauptsächlich in der Subpapillarschicht befindet sich eine sehr starke Infiltration, wobei massenhaft Plasmazellen, Lymphocyten und weniger reichliche polynucleäre Leukocyten gefunden wurden. Keine eosinophilen Zellen. Mastzellen sehr spärlich.

Bei diesem Fall findet man eine Ausnahme von dem Parallelismus der Parakeratose und Leukocytose.



Fall 31: *Neurodermitis chron. VII.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht zeigt eine leichte Parakeratose und an anderen Stellen eine leichte Hyperkeratose. An den parakeratotischen Stellen fehlt das Keratohyalin, an den hyperkeratotischen Stellen ist es vermehrt. Das Rete ist ziemlich akanthotisch, zeigt reichliche, polynucleäre Leukocyten.

b) *Cutis*: An den Papillen und besonders an der Subpapillarschicht ist mittelmäßige Infiltration nachzuweisen, welche hauptsächlich aus Lymphocyten besteht, aber auch geringere, polynucleäre Leukocyten enthält. Mastzellen reichlich. Plasmazellen und eosinophile Zellen spärlich.

Bei diesem Falle ist die Parakeratose geringgradig und die Leukocytose mittelmäßig.

Fall 32: *Neurodermitis chron. VIII.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist leicht parakeratotisch und ziemlich stark hyperkeratotisch, ohne die Einwanderung von Rundzellen. Das Keratohyalin fehlt unterhalb der kernhaltigen Hornlamellen, aber unter den hyperkeratotischen ist es vollständig erhalten. Das Rete ist nicht akanthotisch und enthält einige Leukocyten.

b) *Cutis*: An den Papillen und besonders an der Subpapillarschicht findet man eine leichte Infiltration an den der leichten Parakeratose entsprechenden Stellen, und eine ziemlich starke Infiltration in der Cutis. Dieses Infiltrat besteht meist aus Lymphocyten, außerdem aus ziemlich reichlichen Plasmazellen. Nur wenig polynucleäre Leukocyten. Keine eosinophilen Zellen. Mastzellen sehr spärlich.

Bei diesem Fall geht die leichte Parakeratose parallel der leichten Leukocytose.

Fall 33: *Neurodermitis chron. IX.*

a) *Epithel*: Die Parakeratose ist leicht. Keine Rundzellen in der Hornschicht. Das Keratohyalin ist meist atrophisch und an einigen Stellen nicht vorhanden. Das Rete ist nicht so deutlich akanthotisch. Es zeigt nur spärliche Leukocyten.

b) *Cutis*: An der Subpapillarschicht ist eine leichte Infiltration vorhanden, die hauptsächlich aus Lymphocyten und auch aus ziemlich reichlichen Plasmazellen besteht. Mastzellen mäßig reichlich. Eosinophile Zellen gering.

Bei diesem Fall geht die leichte Parakeratose parallel der leichten Leukocytose.

Fall 34: *Neurodermitis chron. X.*

a) *Epithel*: Die Hornschicht ist leicht parakeratotisch, zeigt keine Rundzellen und liegt direkt auf dem Rete, welches etwas akanthotisch ist und nur einige eingewanderte Leukocyten enthält.

b) *Cutis*: Eine leichte Infiltration befindet sich in den Papillen und in der Subpapillarschicht. Im Infiltrat findet man hauptsächlich Lymphocyten, aber auch ziemlich reichliche Plasmazellen. Polynucleäre Leukocyten und Mastzellen spärlich. Eosinophile Zellen sind gering.

Bei diesem Fall geht die leichte Parakeratose parallel der leichten Leukocytose.

Die folgende Tabelle zeigt übersichtlich die oben genannten Resultate.

Das Ergebnis meiner Nachprüfung und Neuuntersuchung war, daß bei den genannten Erkrankungen die Parakeratose und Leukocytose und zwar speziell Lymphocytose parallel gehen.

Ich kann mich somit der Anschauung von *Kromayer* anschließen. Dagegen stellte es sich heraus, daß die Parakeratose nicht direkt vom Keratohyalin abhängig ist. *Kromayer* hat weiter gefunden, daß der Verhornungsprozeß vollkommen unabhängig vom Keratohyalin vor sich

Tabelle:

Krankheit	Fall Nr.	Parakeratose	Leukocytose	Lymphocyten in Cutis	Polynucläre Leukocyten	Eosinophile Zellen	Mastzellen	Plasmazellen
Psoriasis	1	stark	stark	hauptsächlich	gering	—	spärlich	—
	2	keine	leicht	hauptsächlich	—	—	ziemlich reichlich	
	3	stark	stark	hauptsächlich	reichlich	—	ziemlich reichlich	
	4	ziemlich stark	ziemlich stark	reichlich	hauptsächlich	—	spärlich	—
	5	stark	stark	hauptsächlich	gering	spärlich	ziemlich reichlich	mäßig reichlich
	6	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	sehr spärlich	reichlich	—
	7	stark	stark	hauptsächlich	gering	—	reichlich	spärlich
	8	stark	stark	hauptsächlich	ziemlich reichlich	—	spärlich	ziemlich reichlich
	9	sehr leicht	sehr leicht	hauptsächlich	spärlich	sehr spärlich	gering	—
	10	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	spärlich	mäßig reichlich	
Parapsoriasis	11	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	—	reichlich	
	12	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	gering	reichlich	gering
	13	mäßig stark	mäßig stark	mäßig stark	hauptsächlich	sehr spärlich	reichlich	gering
	14	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	—	reichlich	—
	15	ziemlich stark	ziemlich stark	hauptsächlich	gering	spärlich	reichlich	spärlich
	16	stark	stark	hauptsächlich	gering	—	reichlich	—
Ekzema chronica	17	ziemlich stark	ziemlich stark	hauptsächlich	gering	spärlich	reichlich	gering
	18	leicht	sehr stark	hauptsächlich	gering	ziemlich reichlich	ziemlich reichlich	sehr reichlich
	19	stark	stark	hauptsächlich	reichlich	ziemlich reichlich	sehr reichlich	reichlich
	20	mittelmäßig	mittelmäßig	hauptsächlich	reichlich	spärlich	gering	spärlich
	21	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	sehr reichlich	gering	spärlich
	22	sehr leicht	sehr leicht	hauptsächlich	geringer	—	ziemlich reichlich	spärlich
	23	ziemlich stark	stark	hauptsächlich	reichlich	ziemlich reichlich	ziemlich reichlich	reichlich
	24	ziemlich stark	ziemlich stark	hauptsächlich	reichlich	spärlich	sehr reichlich	spärlich
Neurodermitis chronica	25	ziemlich stark	mittelmäßig	reichlich	geringer	spärlich	gering	sehr reichlich
	26	stark	stark	hauptsächlich	geringer	spärlich	reichlich	reichlich
	27	stark	stark	reichlich	reichlich	spärlich	spärlich	sehr reichlich
	28	a) ziemlich stark b) stark	ziemlich stark stark	hauptsächlich	reichlich	—	ziemlich reichlich	spärlich
	29	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	spärlich	gering	spärlich
	30	leicht	sehr stark	sehr reichlich	gering		sehr spärlich	sehr reichlich
	31	leicht	mittelmäßig	hauptsächlich	gering	spärlich	reichlich	spärlich
	32	leicht	leicht	hauptsächlich	gering	—	sehr spärlich	ziemlich reichlich
	33	leicht	leicht	hauptsächlich	spärlich	gering	mäßig reichlich	ziemlich reichlich
	34	leicht	leicht	hauptsächlich	spärlich	gering	spärlich	ziemlich reichlich

geht, und daß die keratohyalinhaltigen Zellen schon fast ebenso stark verhornt waren wie die eigentlichen Hornzellen selbst. *Kromayer* denkt sich den evtl. Zusammenhang so, daß das Keratohyalin eine Folge der Verhornung sei, wobei er das Keratohyalin als Zerfallsprodukt der obersten Schichten der Epidermis auffaßt; es stellt somit den histologischen Ausdruck einer Nekrobiose der Epithelzelle dar. Der Zusammenhang dieses nekrobiotischen Prozesses mit dem der Verhornung ergibt sich dann, wenn bei zu derber Zellmembran der ernährende Gefäßstrom sie nicht mehr genügend passieren kann, so daß die Nekrobiose eintritt und so Keratohyalin gebildet wird.

Himmel beschreibt einen Fall von Dermatitis psoriasiformis nodularis und findet in der Mehrzahl der Schnitte eine mäßige Infiltration im Papillarkörper und den angrenzenden Partien der Cutis ohne Ansammlung der Infiltrate. Die gefundenen Zellen hält *Himmel* für fragliche mononucleäre Leukocyten, daneben stellt er fixe Zellen und sehr reichlich Mastzellen fest, während Plasmazellen vollständig fehlen und polynucleäre Leukocyten nur sehr spärlich vertreten sind. Das Epithel weist in diesen Schnitten wenig Veränderung auf. Die Hornschicht ist stellenweise in geringem Maße verdickt. Das Keratohyalin findet sich in geringer Menge und nicht in kontinuierlicher Lage. Hochgradiger sind die Veränderungen in dem Fall *Himmels* an den zentralen Schnitten. Hier ist die Infiltration stärker und bildet eine den Papillarkörper ausfüllende Schicht. In den oberen Epithellagen findet man an den Rändern der zentralen Partie typische parakeratotische Lagen, also eine aus 4 bis 5 Zellreihen bestehende Schicht, in der die Kerne sehr deutlich und intensiv färbbar sind. Dieser Fall *Himmels* ist meinen 5 Parapsoriasisfällen ähnlich.

Der 6. Parapsoriasisfall (Fall 16) zeigt, daß bei starker Parakeratose das Keratohyalin an Stellen des unversehrten Rete gut erhalten ist, während an anderen Stellen, da nämlich, wo das Rete stark mit Leukocyten durchsetzt ist, das Keratohyalin fehlt. In diesem Falle ist also das Fehlen oder Vorhandensein des Keratohyalins vom Zustand des Rete abhängig.

Verotti sieht demgegenüber in seiner Arbeit „L'histo-pathogénie du psoriasis" die Ursache der Psoriasis in einer Säureautointoxikation. Er findet, daß das Initialstadium des Prozesses charakterisiert ist durch Gefäßveränderungen in den tieferen und mittleren Schichten des Coriums, durch geringe Proliferationsvorgänge im Stratum Malpighii, bei Abwesenheit von Störung der Verhornung. Im Höhestadium der Entwicklung liegen die hochgradigen Gefäßveränderungen in der subpapillaren und papillaren Coriumschicht; es findet sich Parakeratose, sowie in den Schuppen Einlagerungen von Leukocyten. Im Involutionsstadium endlich sind die Gefäßveränderungen im Papillarkörper geringer, dagegen aber die Proliferation in der *Malpighii*schen Schicht um so hochgradiger.



In den parakeratotischen Schuppen finden sich kleine Mengen von Leukocyten. Auf diese histologischen Vorgänge hin glaubt *Verotti*, daß der Beginn des psoriatischen Prozesses im Corium liege und stützt so seine Toxintheorie.

Bei Fall 18 und 30 zeigt sich bei geringer Parakeratose sehr starke Leukocytose. Diese leichte Parakeratose bei starker Infiltration müssen wir uns wohl so erklären, daß das sehr stark infiltrierte Gewebe die ernährenden Gefäße komprimiert und so der betreffende Hautbezirk mangelhaft ernährt wird. Trotz des fehlenden Keratohyalins ist die Parakeratose gering.

Diese beiden Fälle bilden somit eine Ausnahme des sonst gefundenen Parallelismus von Parakeratose und Leukocytose.

Schließlich muß betont werden, daß der zwar in meinen untersuchten Fällen teilweise gefundene Parallelismus zwischen Parakeratose und Leukocytose aus den übrigen zitierten Arbeiten nicht deutlich hervorgeht, so daß die Allgemeingültigkeit dieser Behauptungen weiteren Untersuchungen vorbehalten bleibt. Die Ursache hierfür ist wohl darin zu suchen, daß in den übrigen Arbeiten auf diese Verhältnisse noch nicht genügend geachtet wurde, oder nicht hinreichend Fälle daraufhin untersucht worden sind, so daß die oben ausgesprochene Behauptung noch keine direkte Bestätigung gefunden hat.

Literatur.

Unna, Santi und *Pollitzer*, Über die Parakeratose im allgemeinen und eine neue Form derselben. (Parakeratosis variegata.) Monatsh. f. prakt. Dermatol. **10**, Nr. 9 und 10. 1890. — *Kromayer*, Zur pathologischen Anatomie der Psoriasis nebst einigen Bemerkungen über den normalen Verhornungsprozeß und die Struktur der Stachelzellen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **22**, 557. 1890. — *Munro*, Note sur l'histopathologie du psoriasis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. S. III. **9**, Nr. 11, S. 961. 1898. — *Kopytowsky, L.*, Contribution à l'anatomie pathologique du psoriasis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1899, S. 763. — *Burgener*, Dtsch. Med.-Zeit. 1903, zitiert nach *Joseph*, Dermato-histol. Atlas. — *Verrotti*, L'histo-pathologie du psoriasis. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 633. — *Bizzozero*, Experimentelle Studien über Keratohyalin, Eleidin und Parakeratose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **97**. 1909. — *Audry, Ch.*, La pratique dermatologique Bd. IV, S. 90. — *Himmel, T. M.*, Über Dermatitis psoriasiformis nodularis (Psoriasis chronica lichenoides). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **65**. 1903. — *Haslund*, Beitrag zur Histologie der Psoriasis der Handflächen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **110**. 1911.



Autorenverzeichnis.



